CAPÍTULO 22

Sistema genital

"Posiblemente nos irritara ver la rapidez con que fluye y nos abandona nuestro corto período de vida si en lo más profundo de nuestro ser no fuéramos conscientes, en secreto, de nuestra participación en la interminable primavera de la eternidad, por lo que siempre nos queda la esperanza de volver a encontrar vida en ella".

Schopenhauer

Todos los organismos vivos tienen una vida limitada, por lo que la supervivencia de la especie presupone mecanismos que permitan la producción de nuevas generaciones de la misma especie, es decir, *la capacidad de formación* o **reproducción** (lat. *re*, de nuevo; *producere*, producir).

Todos los vertebrados tienen reproducción *bisexual*, ya que existe un género masculino y otro femenino, cada uno de los cuales produce células sexuales especializadas, los **gametos** (gr. *gamete*, esposa; *gametes*, esposo). Los gametos son producidos por las **gónadas** (gr. *gone*, semilla) u **órganos sexuales primarios**, representados en la mujer por los **ovarios** y en el hombre por los **testículos**. Los gametos femeninos se denominan **oocitos** y los masculinos, **espermatozoides**. En la **fecundación** o **concepción**, se unen un oocito y un espermatozoide para dar origen a una única célula nueva, el **cigoto**, de la que se desarrolla el nuevo individuo.

En cada género, los órganos sexuales primarios son asistidos por **órganos sexuales** secundarios o **accesorios**, de importancia para el transporte de los gametos o por su secreción glandular. En la mujer, incluyen en particular las **trompas uterinas**, el **útero** y la **vagina**, mientras que los más importantes en el hombre son los **epidídimos**, los **conductos deferentes**, las **vesículas seminales**, la **próstata** y el "miembro viril", el **pene**. Se entiende por **carácter sexual primario** el *tipo de glándula sexual primaria* (gónada), es decir ovario o testículo, mientras que los **caracteres sexuales secundarios** incluyen *todos los demás caracteres sexuales no gonadales*. Los **caracteres sexuales secundarios** se clasifican en **genitales**, es decir los órganos sexuales accesorios, y **extragenitales**, que comprenden las numerosas diferencias sexuales, por ejemplo, la distribución del vello y la grasa, la constitución física y el aspecto. Los caracteres sexuales secundarios también se denominan **caracteres sexuales somáticos** y, en conjunto, conforman el **sexo somático**.

No es posible definir brevemente el **sexo** o **género**, pero desde el punto de vista biológico de la reproducción, un individuo puede considerarse como de **género femenino** cuando en condiciones normales será, es o fue capaz de producir *oocitos*, mientras que un individuo es de **género masculino** cuando en condiciones normales será, es o fue capaz de producir *espermatozoides*.

La **determinación del sexo** del ser humano depende de factores genéticos, cromosómicos y endocrinos.

El **sexo cromosómico (genético)** se define en la concepción, dado que el oocito siempre contiene un cromosoma X, mientras que el espermatozoide puede poseer un cromosoma X o Y. En consecuencia, en la mitad de los casos el cigoto contendrá XX y será de género femenino, y en la mitad restante contendrá XY y será de género masculino. En seres humanos, el cromosoma Y es esencial para la determinación del sexo, dado que establece el desarrollo del género masculino. El sexo cromosómico puede definirse mediante estudios de la *cromatina sexual* (véase también el Capítulo 4, pág. 157) en una etapa muy temprana del desarrollo, mientras que *no es posible reconocer diferencias histológicas en las gónadas humanas antes de la sexta a séptima semana de vida intrauterina*. El período previo se denomina **etapa de gónada indiferente**. La diferenciación de las glándulas sexuales a partir la sexta a séptima semana, que determina el **sexo gonadal**, es controlada por las hormonas sexuales. Ante la presencia de un cromosoma Y, la gónada indiferente se desarrolla a testículo, dado que el cromosoma Y ejerce un fuerte efecto determinante de testículo por la expresión de genes que favorecen el desarrollo de la gónada masculina. El principal gen determinante sexual se denomina **gen SRY** (ing. ***sex reverse gene on Y***) y tiene acción reguladora (por un mecanismo indirecto) sobre los demás genes estimulantes testiculares. La ausencia de un cromosoma Y implica el desarrollo de un ovario. Más tarde (durante el tercer mes de vida fetal), los genitales accesorios adoptan características masculinas o femeninas, con lo que se establece el **sexo genital**. El desarrollo de los caracteres sexuales de los genitales secun-

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

darios depende de las gónadas, sobre todo del *testículo, que muestra una actividad endocrina muy superior a la del ovario*. El testículo fetal secreta al menos dos hormonas: el esteroide androgénico (gr. *andros*, genitivo de *aner*, hombre) **testosterona** (por las células de Leydig del testículo fetal) y la glucoproteína denominada **sustancia inhibidora del conducto de Müller (MIS)**. Estas hormonas producen regresión de los conductos de Müller, mientras que la testosterona induce el desarrollo del conducto deferente y de los genitales externos masculinos. En consecuencia, la presencia o ausencia de los testículos actúa sobre el desarrollo en dirección masculina o femenina con independencia del sexo cromosómico (genético), mientras que la presencia o ausencia de ovarios no tiene importancia. *Así, el testículo fetal define el desarrollo masculino, que puede considerarse una desviación del patrón básico femenino.*

Sistema genital femenino

El sistema genital (gr. *gennao*, generar) femenino comprende los **órganos sexuales femeninos** y las **glándulas mamarias** (véase el capítulo 23). Los órganos sexuales se clasifican en externos e internos. Los órganos sexuales internos o **genitales internos** se encuentran en la pelvis y comprenden los **ovarios**, las **trompas uterinas**, el **útero** y la **vagina** (Fig. 22-1). Los órganos sexuales externos o **genitales externos** incluyen el **monte del pubis**, los **labios menores**, los **labios mayores**, las **glándulas vestibulares mayores (glándulas de Bartholin)**, las **glándulas vestibulares menores** y el **clítoris**.

Durante los años entre el nacimiento y la pubertad, los órganos genitales femeninos (salvo los ovarios; véase la pág. 593) presentan escasa evolución ulterior y en general crecen con el resto del cuerpo. Al llegar la pubertad, los órganos genitales crecen y culminan su desarrollo hasta la etapa sexual madura, y se producen la **ovulación** y la primera menstruación o **menarca** (gr. *men*, mes, en plural *menes*, denominación griega de la menstruación; *arche*, comienzo). Así, la mujer ingresa en la **edad fértil** o **reproductora**, que se caracteriza por la presencia de ciclos menstruales, hasta que se interrumpen alrededor de los 50 años con la **menopausia** (gr. *pauein*, detención). El período perimenopausia se denomina **climaterio** (gr. *klimacter*, período crítico

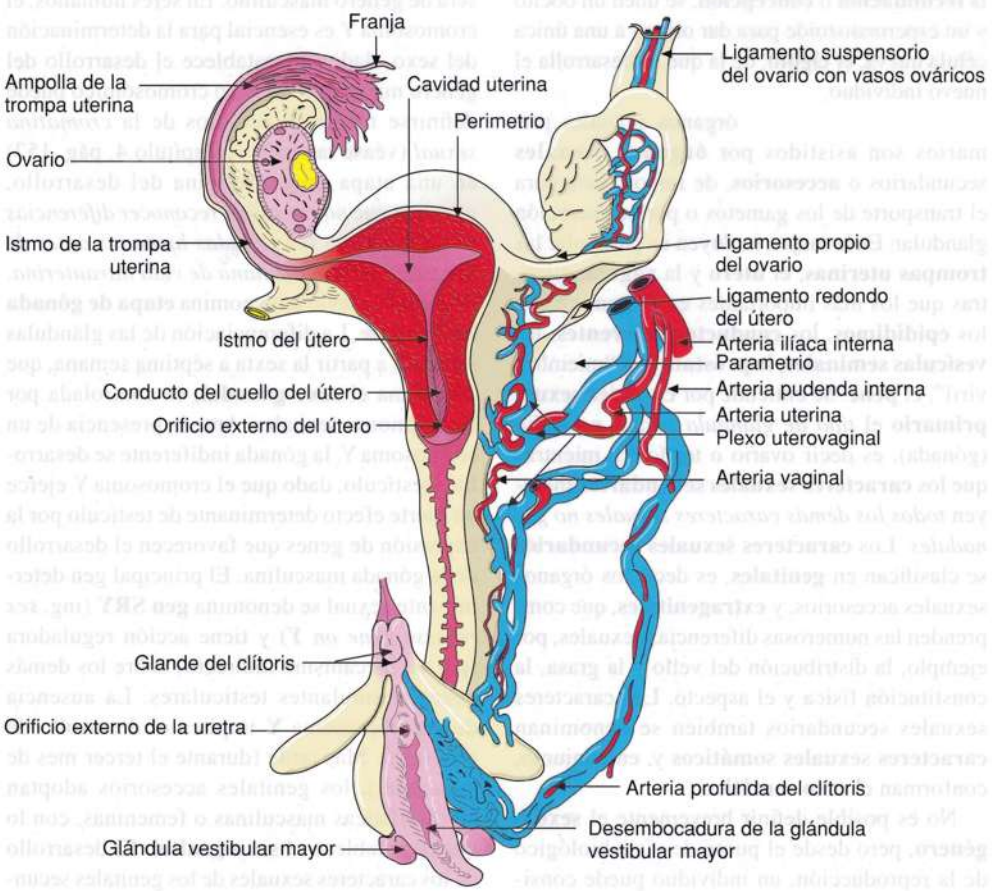


Fig. 22-1. Dibujo esquemático de los **órganos sexuales femeninos**. (Según Benninghoff).

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

en la vida humana) y dura varios años. Después de la menopausia, comienza una lenta atrofia de los órganos sexuales.

Ovarios

Los **ovarios** (lat. *ovum*, huevo; gr. *ooforon*) cumplen dos funciones: la producción y ovulación de oocitos, y la síntesis y secreción de hormonas.

Los ovarios son órganos pares, algo aplanados, que en la mujer en edad fértil miden alrededor de 1 × 2 × 3 cm y, en conjunto, pesan unos 12-15 g (véase la Fig. 22-1). El tamaño varía durante el ciclo menstrual y en relación con el embarazo. Son de color rojo grisáceo y la superficie es irregular, debido a la presencia de folículos ováricos (véase más adelante). También pueden observarse surcos o cicatrices por la rotura de folículos.

El ovario está fijado a la superficie posterior del ligamento ancho del útero mediante un componente vascularizado corto, el **mesoovario**, unido a uno de los bordes del ovario, donde se encuentra el **hilio ovárico**.

La superficie del ovario está recubierta por *epitelio simple cúbico*, que en el mesoovario se continúa en el epitelio simple plano peritoneal denominado mesotelio (Fig. 22-2). Este epitelio cúbico solía denominarse epitelio germinativo, dado que se creía (erróneamente) que allí se diferenciaban los oocitos primordiales (gr. *oon*, huevo).

En los cortes se ve que el ovario está compuesto por una gruesa *corteza* externa, poco delimitada de una *médula* central (Fig. 22-3).

La **médula** está compuesta por tejido conectivo que contiene abundantes vasos sanguíneos, vasos linfáticos y fibras nerviosas de recorrido muy tortuoso que ingresan desde el mesoovario por el hilio.

La **corteza** se compone de una estroma de tejido conectivo muy celular, en el que se incluyen los folículos ováricos (véase más adelante). Las células del tejido conectivo son ahusadas y poseen núcleos alargados. Son algo similares a pequeñas células musculares lisas (véase la Fig. 22-2) y están densamente agrupadas en una red de delgadas fibras colágenas. Justo por debajo del epitelio superficial, el tejido conectivo es más fibroso y forma una cápsula muy delgada, la **túnica albugínea** (lat. *albugineus*, blanquecino). La cantidad de tejido conectivo muestra un aumento paulatino durante la edad fértil, hasta dominar por completo el ovario después de la menopausia.

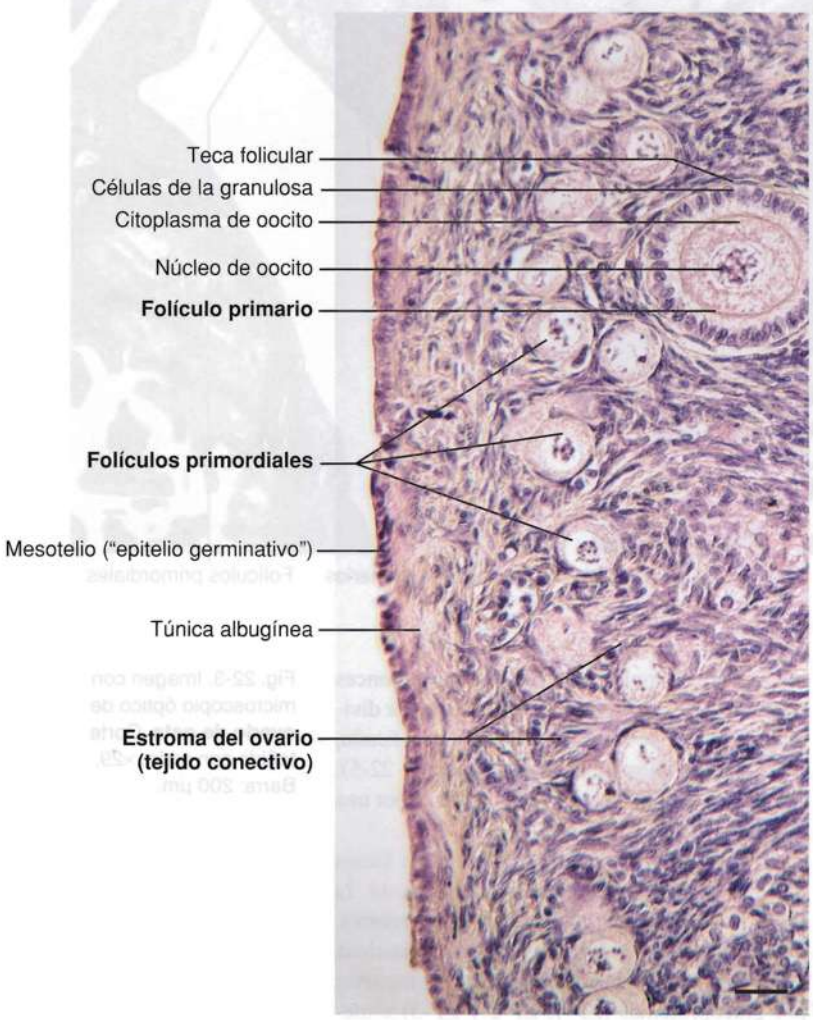


Fig. 22-2. Imagen con microscopio óptico del **epitelio superficial del ovario ("epitelio germinativo") y la parte externa de la corteza ovárica**. Corte teñido con hematoxilina-eosina. ×400. Barra: 20 µm.

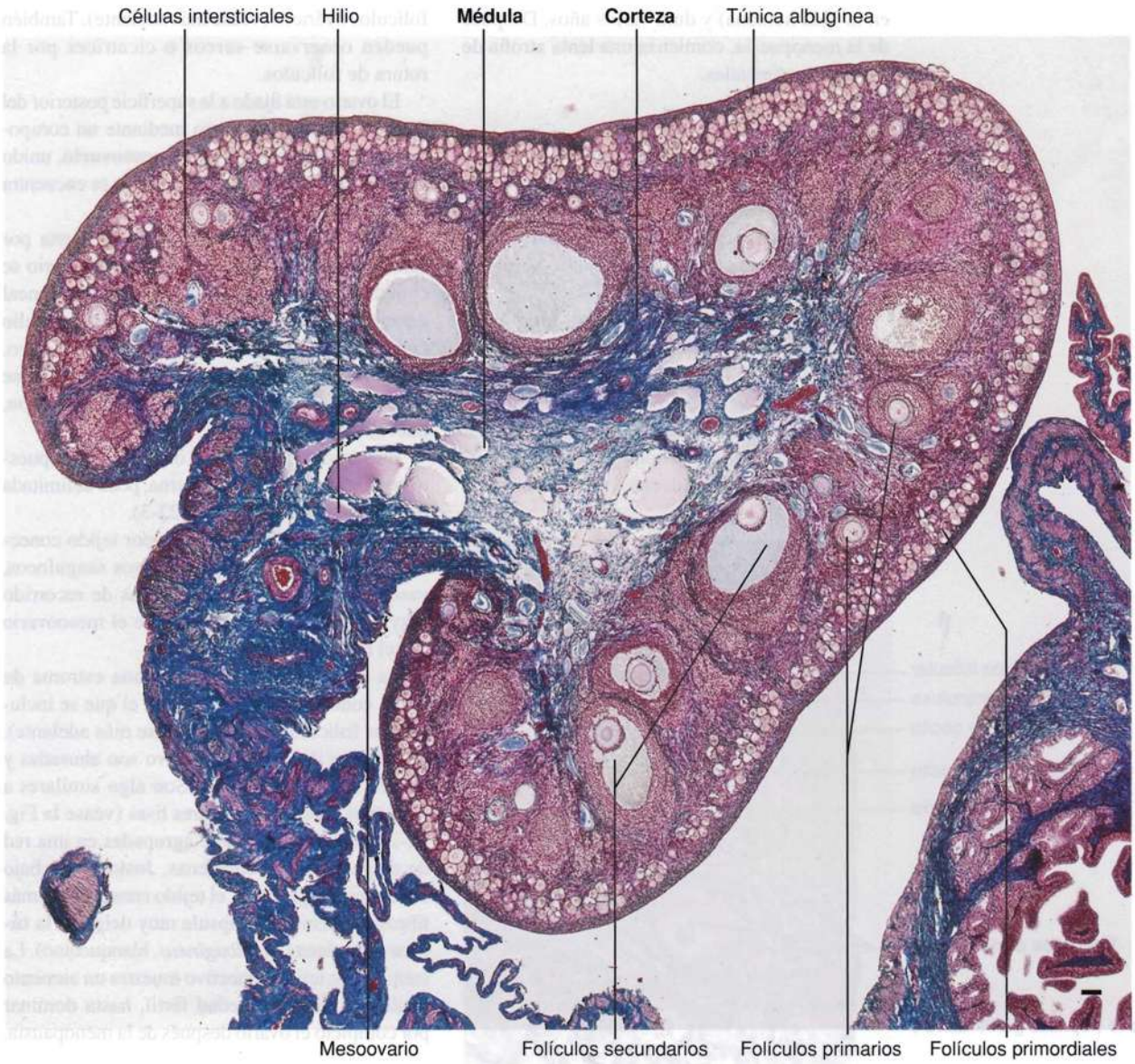
Folículos ováricos

Los folículos ováricos (lat. *folliculus*, diminutivo de *follis*, fuelle; saco pequeño) están formados por un oocito y la capa de epitelio circundante.

Folículos primordiales. La mayoría de los folículos ováricos pertenecen a los denominados folículos primordiales y se encuentran en gran número en la *corteza ovárica por debajo de la túnica albugínea* (véase la Fig. 22-3). Un folículo primordial se compone de un único oocito y una capa circundante de células epiteliales aplanadas, las **células foliculares** (Figs. 22-2 y 22-4). El oocito es una célula grande redonda (de unos 35 µm), con un núcleo también grande y redondo (de alrededor de 15 µm). El núcleo presenta localización excéntrica y contiene un único nucléolo grande. La cromatina es fina, con pequeños grumos periféricos de heterocromatina. El citoplasma es eosinófilo, y con microsco-

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org



pia electrónica se distingue que contiene escaso retículo endoplasmático rugoso, abundantes ribosomas libres y un aparato de Golgi yuxtanuclear. También se observan abundantes mitocondrias y gotas de lípido en estrecha relación con el aparato de Golgi. Durante el crecimiento posterior y la maduración del oocito, el aparato de Golgi se divide en complejos menores y se dispersa en el citoplasma periférico junto con las mitocondrias; también disminuye la cantidad de gotas de lípido.

Folículos primarios. Con la *maduración*, un folículo primordial primero se transforma en un *folículo primario en crecimiento*. El oocito aumenta de tamaño y *las células foliculares aplanadas crecen en altura hasta tornarse cúbicas y luego cilíndricas* (véase la Fig. 22-2). Adquieren un aspecto granular y se denominan entonces **células de la granulosa**, que proliferan por división mitótica y se forma un epitelio estratificado, la capa de **células de la granulosa** (Fig. 22-5), separada del tejido conectivo circundante por una membrana basal.

Durante el crecimiento del oocito, se forma una membrana muy eosinófila refringente, la **zona pelúcida** (lat. *pelluciditas*, transparente), que separa el oocito de las células de la granulosa circundantes. La zona pelúcida está compuesta por glucoproteínas (ZP-1, ZP-2 y ZP-3) y mediante microscopia electrónica se ha demostrado que se deposita entre largas prolongaciones interdigitantes provenientes del oocito y de las células de la granulosa. Las prolongaciones de los dos tipos celulares forman nexos entre

Fig. 22-3. Imagen con microscopio óptico de **ovario de gata**. Corte teñido con azán. ×29. Barra: 200 µm.

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

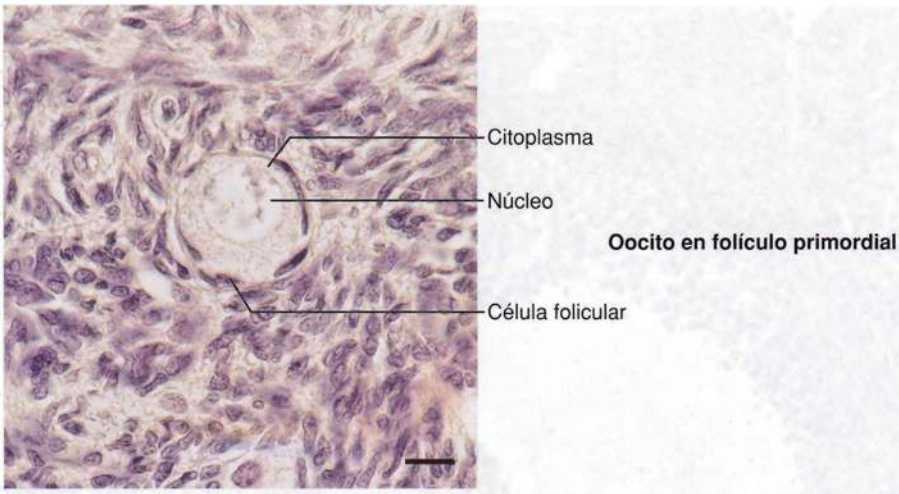


Fig. 22-4. Imagen con microscopio óptico de un **folículo primordial** en la corteza ovárica. Corte teñido con hematoxilina-eosina. ×680. Barra: 10 µm.

sí. Estudios inmunohistoquímicos demuestran que las glucoproteínas de la zona pelúcida son secretadas por el oocito.

Durante el crecimiento, el folículo se hunde en la profundidad de la corteza y las células de la estroma circundante se distribuyen en forma concéntrica en una capa denominada **teca folicular** (gr. *theca*, cubierta, vaina, cápsula) (véase la Fig. 22-5).

Folículos secundarios. Cuando el folículo alcanza un tamaño de unos 200 µm, en la capa de células de la granulosa aparecen pequeñas zonas irregulares llenas de líquido teñidas intensamente con la eosina de los preparados comunes, que aumentan de tamaño y por último se fusionan para dar origen a una cavidad semilunar llena de líquido, el **antro folicular** (Fig. 22-6). El *folículo ovárico con antro totalmente formado* se denomina **folículo secundario**. El antro contiene **líquido folicular** límpido, viscoso y con hialuronano abundante que, debido a los iones Na^+ asociados, genera una intensa actividad osmótica que atrae agua al interior del folículo. En los cortes histológicos, aparece como un material eosinófilo granulado. El líquido folicular formado primero es liberado por las células de la granulosa y es más viscoso. Poco antes de la ovulación, se secretan grandes cantidades de líquido folicular (secundario) menos viscoso.

El oocito adopta gradualmente una *posición excéntrica*, rodeado por células de la granulosa que conforman el **cúmulo oóforo**.

La teca folicular se diferencia entonces en una **teca interna** y una **teca externa** (Fig. 22-7). Las células de la estroma de la teca interna se diferencian a células poliédricas epitelioides con núcleo redondo y la capa se torna más vascularizada por el ingreso de vasos sanguíneos a través de la teca externa. Las células epitelioides contienen abundantes gotas de lípido en su citoplasma y, mediante microscopia electrónica, se distingue gran cantidad de retículo endoplasmático liso, lo cual concuerda con su síntesis de hormonas esteroides, los **estrógenos**, en conjunto con las células de la granulosa (véase más adelante). No obstante, en esta etapa de la maduración del

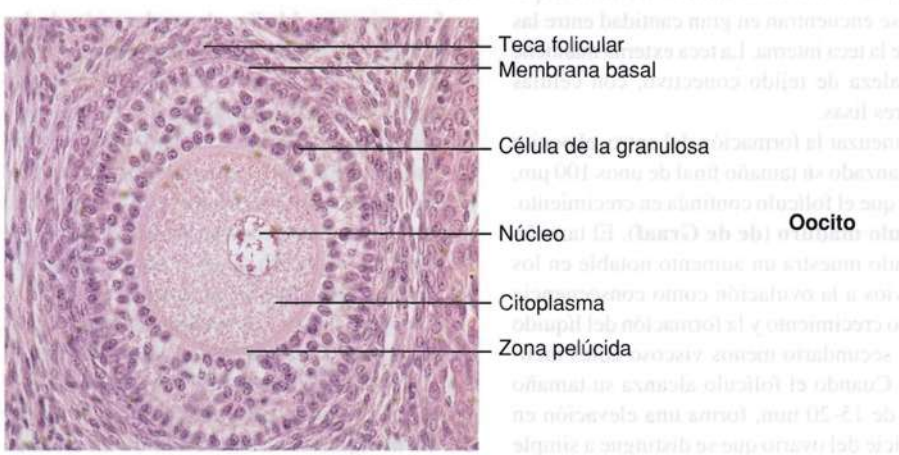


Fig. 22-5. Imagen con microscopio óptico de un **folículo primario** en la corteza ovárica. Corte teñido con hematoxilina-eosina. ×275. Barra: 20 µm.

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

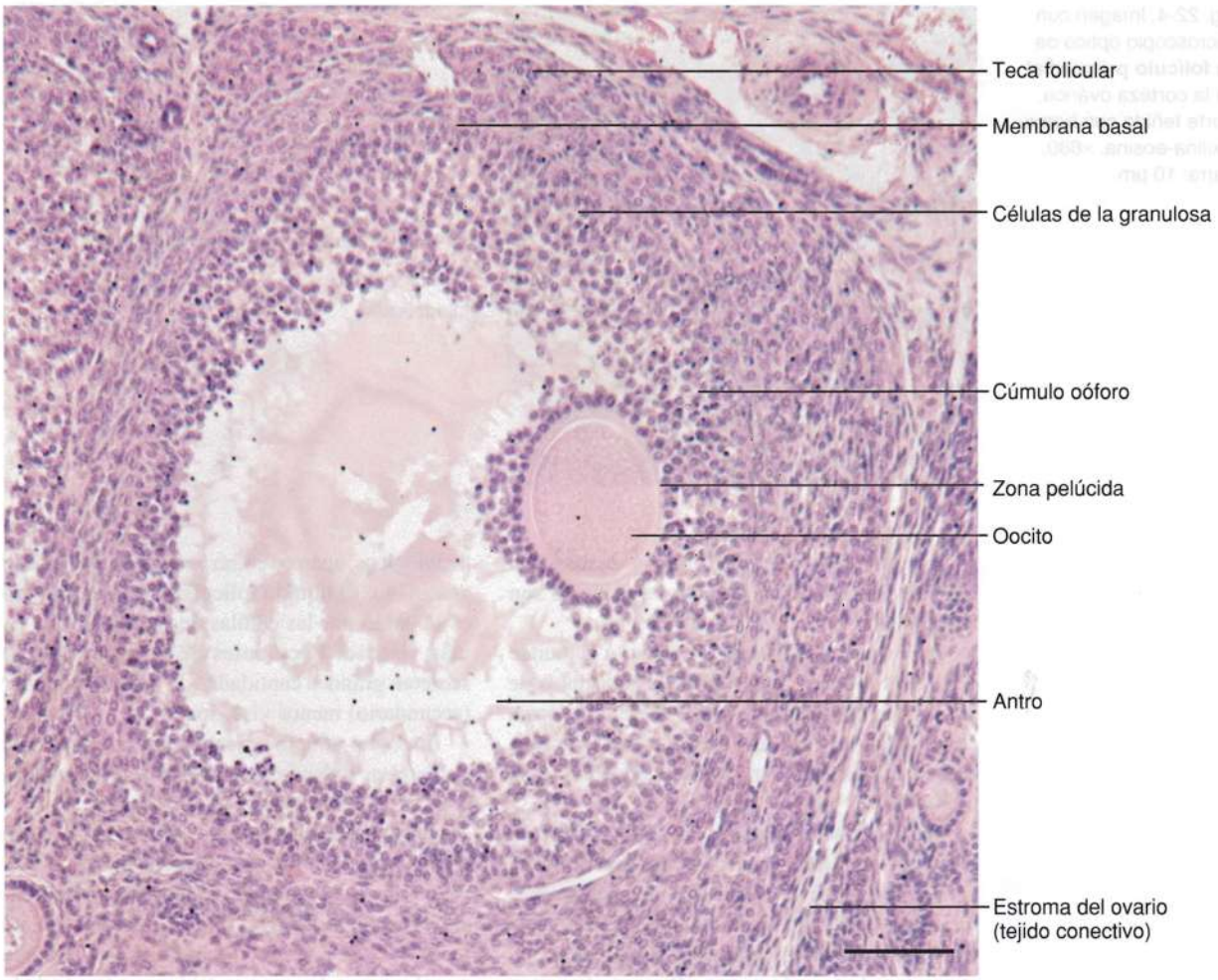


Fig. 22-6. Imagen con microscopio óptico de un **folículo secundario** en el ovario. Corte teñido con hematoxilina-eosina. ×150. Barra: 100 µm.

folículo las células de la granulosa no presentan aspecto de células secretoras de esteroides, dado que poseen escasa cantidad de retículo endoplasmático liso. Las células de la granulosa están unidas entre sí mediante numerosos nexos, que también se encuentran en gran cantidad entre las células de la teca interna. La teca externa mantiene su naturaleza de tejido conectivo, con células musculares lisas.

Al comenzar la formación del antro, el oocito ya ha alcanzado su tamaño final de unos 100 µm, mientras que el folículo continúa en crecimiento.

Folículo maduro (de de Graaf). El tamaño del folículo muestra un aumento notable en los días previos a la ovulación como consecuencia del rápido crecimiento y la formación del líquido folicular secundario menos viscoso antes mencionado. Cuando el folículo alcanza su tamaño máximo de 15-20 mm, forma una elevación en la superficie del ovario que se distingue a simple vista como una ampolla. Al mismo tiempo, se liberan las células de la parte basal del cúmulo oóforo, y poco antes de la ovulación, el oocito fluye libremente en el líquido folicular, rodeado por la zona pelúcida y una nube de células de la granulosa que pueden adoptar cierta orientación radial, por lo que se denominan **corona radiante**.

Los primeros 14 días de maduración de los folículos se denominan **fase folicular** del **ciclo ovárico**, que termina con la **ovulación**, y luego comienza la segunda mitad del ciclo ovárico, que también dura unos 14 días. Esta mitad se denomina **fase luteínica**, puesto que entonces se forma el *cuerpo lúteo* (véase más adelante). La producción hormonal ovárica afecta el endometrio (la mucosa uterina), que atraviesa un ciclo dividido en fases acoplado y dirigido por las hormonas del ciclo ovárico (Fig. 22-8). Las modificaciones cíclicas del endometrio se denominan **ciclo menstrual**, *definido como el período que transcurre desde el primer día de una menstruación hasta el primer día de la siguiente*. La duración de un ciclo en

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

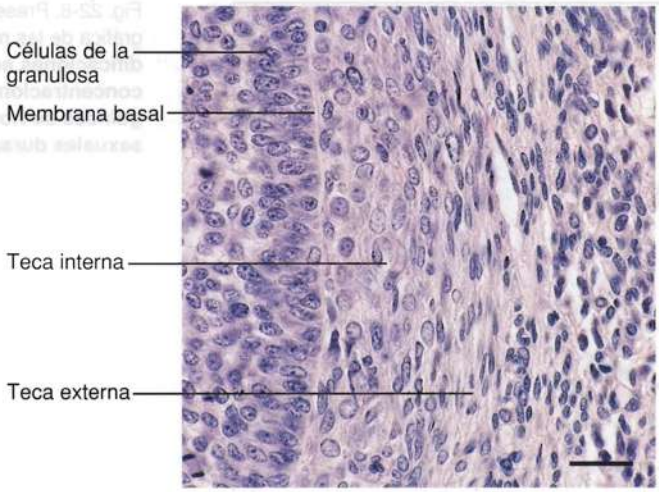


Fig. 22-7. Imagen con microscopio óptico de una sección de la **teca folicular que rodea un folículo ovárico secundario**. Corte teñido con hematoxilina-eosina. ×440. Barra: 20 µm.

promedio es de 28 días. Es simple establecer el primer día del ciclo, debido al sangrado evidente. En condiciones normales, la ovulación ocurre hacia mitad del ciclo, es decir, más o menos en el día 14. *El primer día del ciclo ovárico es el primero del ciclo menstrual*, por lo que representa la transición desde la fase luteínica del ciclo precedente a la fase folicular del ciclo ovárico siguiente.

El crecimiento de los folículos primordiales, que conduce a la ovulación de un único folículo de de Graaf como culminación de la fase folicular, comienza unos 60 días antes del momento de la ovulación. Aunque el crecimiento y la maduración de los folículos, y la ovulación y la formación del cuerpo lúteo están bajo estrecho control de las hormonas gonadotróficas hipofisarias (FSH y LH; véase también el Capítulo 21, pág. 564), el **inicio** propiamente dicho del desarrollo de un folículo primordial es independiente de la acción de las gonadotrofinas. Las niñas recién nacidas poseen en sus ovarios alrededor de un millón de folículos primordiales que representan un **fondo común de reserva** en el cual durante la infancia, la pubertad y la edad fértil tiene lugar un constante inicio de desarrollo de folículos primordiales, independiente del ciclo. En consecuencia, incluso en la infancia se observan folículos primordiales, primarios y secundarios en un ovario, pero los folículos nunca llegan a madurar (su tamaño no supera los 4 mm). Todos los folículos desaparecen por *atresia* (es decir, degeneración folicular; véase la pág. 598).

En condiciones normales, todos los días comienza la maduración de un grupo pequeño o cohorte (subdivisión del ejército romano; se aplica como denominación de un grupo definido de individuos, p. ej., los nacidos dentro de un período dado y estudiados durante cierto tiempo) *de folículos primordiales*. El tamaño de la cohorte depende de la edad y la especie animal. En mujeres de alrededor de 20 años, la cohorte es de unos 15 folículos por día, pero desciende a 1 por día a los 40 años. En un principio, el crecimiento de los folículos es independiente de la acción de FSH y LH hasta alcanzar unos 2 mm de diámetro (cuando el folículo ya es secundario). En este momento del desarrollo, el folículo es sensible a la FSH, dado que las células de la granulosa han adquirido receptores para la hormona. Sólo los folículos que alcanzaron ese tamaño para el día 1 del ciclo, cuando la concentración de FSH es máxima, son estimulados para el crecimiento ulterior. Estudios experimentales sugieren que también la LH actúa sobre este proceso, aunque en menor grado. Debido a la estimulación, los folículos son **reclutados** para formar una cohorte más pequeña de folículos similares (por lo general, tres) que continúan con una fase de crecimiento y maduración dependiente de gonadotrofinas, en la cual todos tienen el potencial para llegar a transformarse en un folículo de de Graaf. Todos los folículos de la cohorte que no alcanzaron ese tamaño crítico para el día 1 del ciclo pueden continuar el crecimiento durante cierto tiempo (hasta un máximo de 4 mm) y después sufren atresia. Además, un número indeterminado de folículos sufre atresia en el período anterior a alcanzar el tamaño crítico de 2 mm.

Durante el crecimiento de los folículos dependiente de gonadotrofinas, tiene lugar un proceso de maduración, dado que algunas células de la granulosa y de la teca interna interrumpen su división y se diferencian en células productoras de hormonas esteroides. Las células de la granulosa son las únicas células ováricas que poseen receptores para FSH, mientras que tanto las células de la granulosa como las de la teca interna poseen receptores para LH. Las células de la teca interna son estimuladas por la LH (a través de receptores de LH y el sistema de adenilato ciclasa/AMP cíclico) para la síntesis del andrógeno androstenodiona a partir de colesterol (Fig. 22-9). Al igual que en otras células productoras de esteroides, el colesterol es captado de las LDL en la sangre circulante por endocitosis mediada por receptores (véase también hígado; Capítulo 18, pág. 515); una cantidad menor es sintetizada *de novo* (lat. de nuevo) a partir de acetato. Pero las células de la teca interna sólo tienen capacidad limitada para continuar la síntesis de estradiol (el estrógeno más importante) debido a su escasa actividad de enzima **aromatasa**, que cataliza la "aromatización" (es decir, la formación de los dobles enlaces del esqueleto esteroide) de la

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

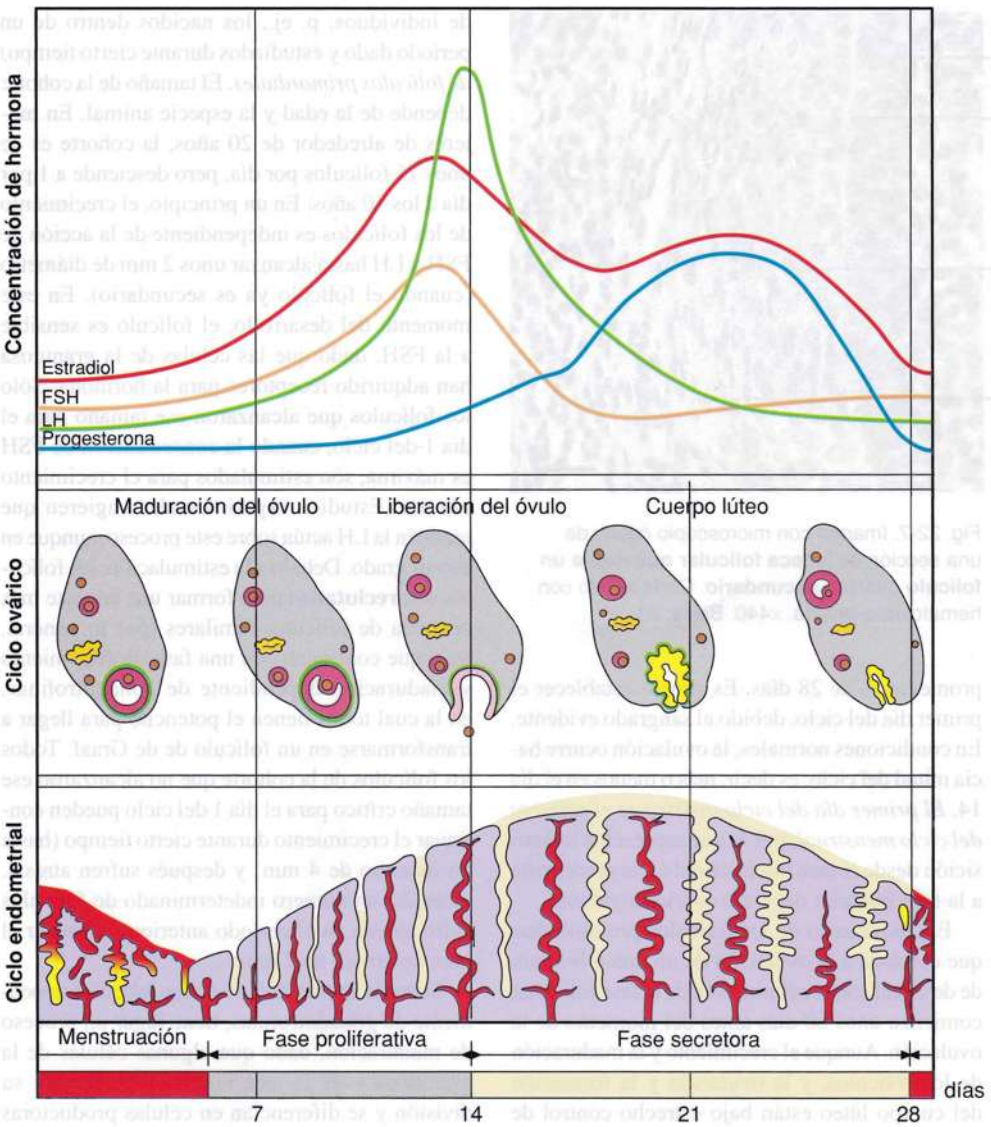


Fig. 22-8. Presentación gráfica de las **modificaciones en las concentraciones sanguíneas de hormonas sexuales durante el transcurso de un ciclo**, con marcación de las correspondientes etapas en el ciclo ovárico y endometrial.

androstenodiona a testosterona, la cual después se transforma en estradiol. En cambio, las *células de la granulosa* poseen aromatasa, cuya actividad es estimulada por la FSH (a través de receptores para FSH y adenilato ciclasa/AMP cíclico). La androstenodiona sintetizada por las células de la teca interna es captada por las células de la granulosa para completar la síntesis de estradiol que se libera al torrente sanguíneo y a la luz folicular, donde se encuentra en concentración elevada. A la cantidad que pasa al torrente sanguíneo, se le agrega lo producido por las células de la teca interna. Al igual que las células de la teca interna, las de la granulosa pueden comenzar la síntesis de esteroides a partir de colesterol producido *de novo* de acetato, pero no incorporan las LDL del torrente sanguíneo, dado que las células de la granulosa no están vascularizadas. Por lo tanto, el suministro de colesterol está limitado a la producción propia. La síntesis es estimulada por la acción de la LH sobre los receptores para esa hormona, pero no puede continuar más allá de la progesterona, dado que las células de la granulosa carecen de la enzima para transformar la progesterona en androstenodiona. En cambio, las células de la teca interna pueden liberar y captar progesterona para transformarla en androstenodiona, que es incorporada por las células de la granulosa y empleada en la síntesis de estradiol.

La acción de FSH y LH estimulan aún más el crecimiento del folículo y al mismo tiempo inducen un aumento de la cantidad de receptores para FSH y LH. Estos efectos favorecen un notable incremento de la producción de estrógenos, con acción estimuladora autocrina sobre el crecimiento de las células de la granulosa. La mayor secreción de estrógenos inhibe por retrocontrol negativo la secreción de FSH hipofisaria, por lo

booksmedicos.org

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

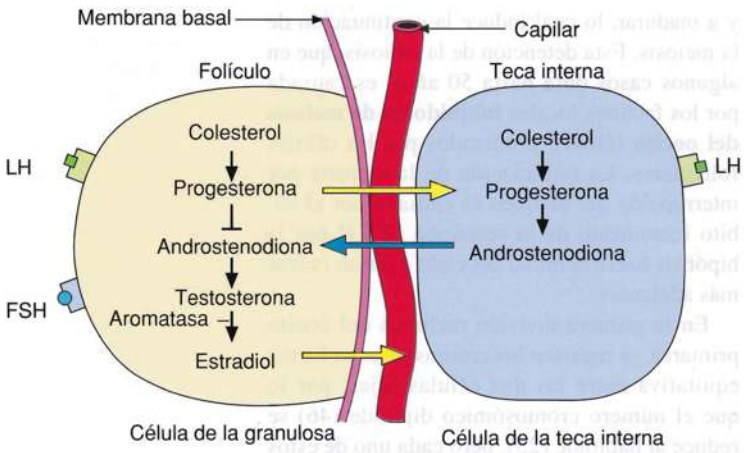


Fig. 22-9. Dibujo esquemático que muestra (simplificada) la **síntesis de esteroides en un folículo ovárico** (véase el texto para los detalles).

que la concentración de esta hormona disminuye en forma gradual. Se cree que este efecto detiene el reclutamiento de folículos por el crecimiento independiente de FSH al dependiente de la hormona.

Hacia la mitad de la fase folicular, tiene lugar la **selección** de uno de los folículos reclutados, que se desarrolla a **folículo dominante**. Si bien el proceso se denomina selección, en realidad se cree que es una elección al azar, dado que por lo general uno de los folículos está más avanzado en su maduración. Como la producción de estrógenos aumenta en forma exponencial en los folículos en crecimiento, este folículo tendrá una ventaja autogenerada, dado que posee mayor cantidad de receptores para FSH y LH (originados por FSH y estrógenos), mientras que los demás comienzan a sufrir atresia al disminuir la secreción de FSH hipofisaria. Posiblemente, esto se deba a que la falta de estimulación de la aromatasa disminuye la producción de estrógenos y los precursores androgénicos aumentan en número y actividad, lo cual causa la inhibición de la mitosis de las células de la granulosa. Tal vez intervengan otras condiciones y se desconoce la forma de aparición del predominio folicular. Las células de la granulosa de los folículos en proceso de maduración también producen cantidades crecientes de la hormona **inhibina** (un polipéptido), lo cual inhibe la liberación de FSH y produce la consecuente disminución de la concentración de esta hormona. La prolongación del período durante el cual circula una concentración de FSH suficiente para reclutar los folículos aumenta el tamaño de la cohorte y esto se utiliza como tratamiento estimulante de la fertilidad por inyección de compuestos antiestrogénicos o FSH en ese intervalo de tiempo.

Apenas se selecciona un folículo dominante en uno de los ovarios, se frenan todos los demás folículos reclutados y en proceso de maduración, tanto en el mismo ovario como en el contralateral, lo cual demuestra que el predominio es un fenómeno endocrino (mediado por sustancias

Inhibición de la meiosis en el oocito en la etapa de diploteno

La detención de la primera división meiótica en la etapa de diploteno de la profase es inducida por una *concentración intracelular permanentemente elevada de AMP cíclico,* **cAMP**, *que activa la proteína cinasa A*, y a través de un intermediario (Wee1/Myt1), ésta induce la *fosforilación y la consecuente inactivación del* **complejo CDK2-ciclina B**, también denominado **factor promotor de la meiosis** (o la **maduración**) (**MFP**). *La fosforilación continua de MFP es sostenida por la acción simultánea de la proteína cinasa A que fosforila y así inactiva una fosfatasa (Cdc25B)*, que de otro modo causaría la desfosforilación del MPF.

Varios mecanismos contribuyen a mantener una concentración elevada de cAMP en el oocito: 1) el oocito recibe cAMP a través de sus nexos con las células foliculares circundantes, 2) el oocito tiene su propia producción de cAMP estimulada por un mecanismo acoplado a proteína G y 3) la degradación de cAMP es inhibida porque a través de los nexos nombrados el oocito también recibe cGMP que inhibe la fosfodiesterasa (PDE3A), que degrada cAMP. También las células de la teca contribuyen con inhibidores de la fosfodiesterasa, por ejemplo, la hipoxantina que llega al oocito con las células de la granulosa como intermediarias.

El incremento de LH en el punto de la ovulación causa la activación de MAP-cinasas (véase el Capítulo 4, pág. 137) en las células del cúmulo oóforo que, al fosforilar la conexina 43, cierran los canales de los nexos. Así se impide la entrada al oocito de cAMP, cGMP e hipoxantina desde las células de la granulosa, por lo que desciende la concentración de cAMP en el oocito. Por lo tanto, desaparecen la activación de la proteína cinasa A y la consecuente inhibición de la fosfatasa Cdc25B, que entonces se desfosforila y activa el MPF, por lo que puede reiniciarse la meiosis.

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

transportadas por la sangre). Además, mediante estudios ecográficos se demostró que es aleatorio cuál de los ovarios contiene el folículo dominante mes tras mes y la extirpación de un ovario induce la selección regular de un folículo dominante todos los meses en el ovario restante.

Maduración del oocito. Como ya se mencionó, las células foliculares de cada folículo primordial rodean un oocito, el **oocito primario** (véase la pág. 598). *Ya en la vida fetal, este oocito primario comienza la profase* de la **primera división meiótica**, donde se detiene en la **etapa de dictioteno (diploteno)** o "estadio de reposo" de la meiosis (véase también el Capítulo 4, pág. 146). El oocito permanece en esta etapa hasta que el folículo que lo rodea comienza a crecer y a madurar, lo cual induce la continuación de la meiosis. Esta detención de la meiosis, que en algunos casos dura hasta 50 años, es causada por los factores locales **inhibidores de meiosis del oocito (OMI)**, producidos por las células foliculares. La reiniciación de la meiosis por interrupción del bloqueo es causada por el súbito incremento de la secreción de LH por la hipófisis hacia la mitad del ciclo ovárico (véase más adelante).

En la primera división meiótica del oocito primario, se reparten los cromosomas en forma equitativa entre las dos células hijas, por lo que el número cromosómico diploide (46) se reduce al haploide (23), pero cada uno de estos cromosomas contiene dos cromátides unidas por el centrómero. *En cambio, el citoplasma se*

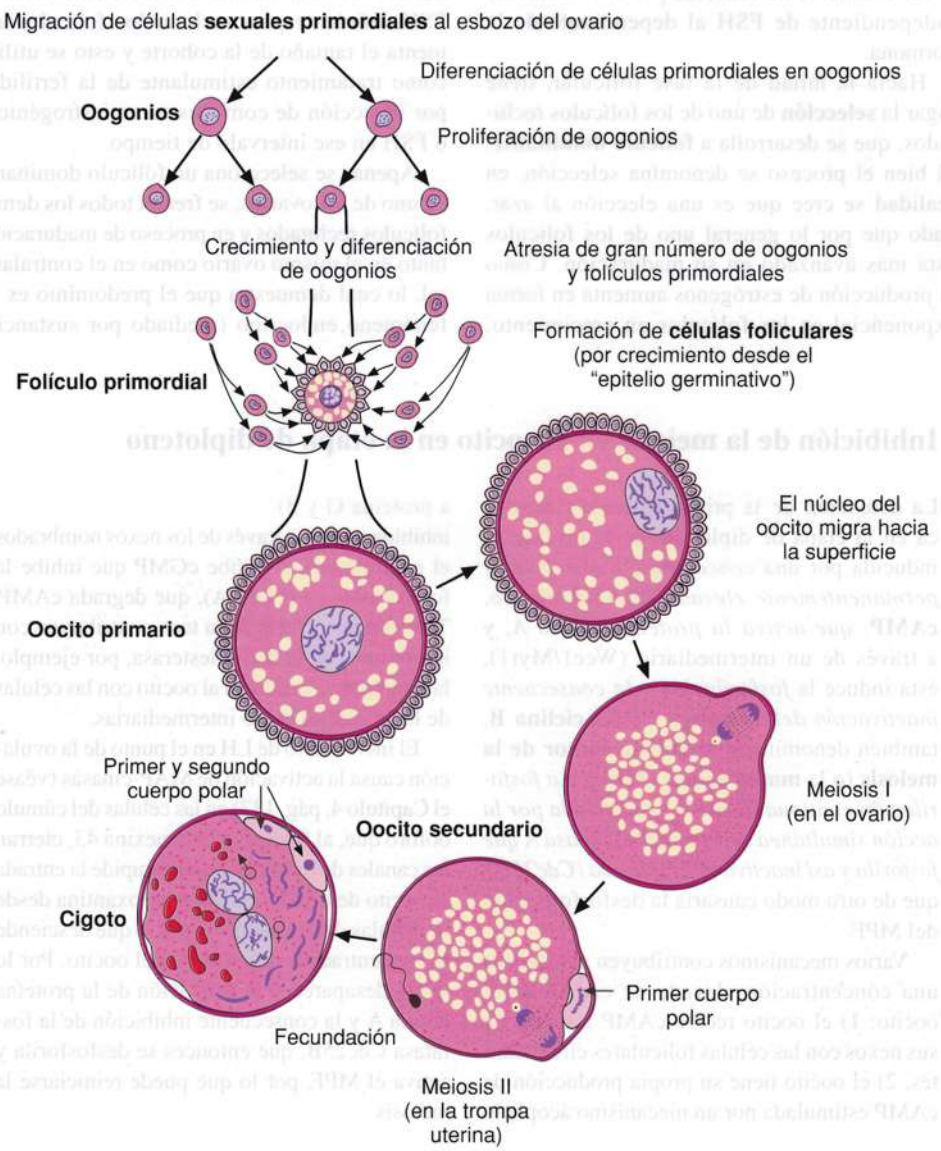

Migración de células **sexuales primordiales** al esbozo del ovario
Diferenciación de células primordiales en oogonios
Oogonios
Proliferación de oogonios
Crecimiento y diferenciación de oogonios
Atresia de gran número de oogonios y folículos primordiales
Formación de **células foliculares** (por crecimiento desde el "epitelio germinativo")
Folículo primordial
El núcleo del oocito migra hacia la superficie
Oocito primario
Primer y segundo cuerpo polar
Meiosis I (en el ovario)
Oocito secundario
Cigoto
Primer cuerpo polar
Fecundación
Meiosis II (en la trompa uterina)

Fig. 22-10. Dibujos esquemáticos del **desarrollo desde la migración de células sexuales primordiales al ovario hasta la formación del cigoto**. (Según Patten).

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

Mecanismo de acción del factor citostático

Factor citostático es una *denominación común para las proteínas que de distinto modo contribuyen a mantener la CDK2-ciclina B fosforilada* y en consecuencia inactiva, pero estabilizada contra la degradación.

Una de las proteínas es **p39^{mos}**, codificada por el protooncogén *cmos*. La proteína p39^{mos} es una proteína cinasa capaz de mantener fosforilada la ciclina B. Ejerce su efecto a través del sistema de las MAP-cinasas (véase también el Capítulo 4, pág. 137). Otro contribuyente es la proteína **Emi2**, que forma un complejo con Cdc20 y APC/C (véase el Capítulo 4, pág. 134) que se inactiva y, en consecuencia, se impiden la ubicuitinación inducida por APC/C y la consecuente degradación proteosómica de ciclina B. Al igual que en la regulación del ciclo celular en la mitosis, el complejo CDK-ciclina B es esencial para completar la meiosis, dado que al igual que en la mitosis la degradación de la ciclina B es necesaria para que la meiosis continúe más allá del punto de control de la metafase y termine el ciclo.

En la fecundación aumenta la concentración intracelular de iones calcio en el citosol del oocito, por lo que se activa la proteinasa **calpaína**, dependiente de calcio, que al cabo de 30 minutos escinde p39^{mos}. El aumento de calcio también activa una cinasa que fosforila e inactiva Emi2, tras lo cual se degrada la ciclina B y la segunda división meiótica pasa el punto de control de la metafase y termina..

divide en forma desigual, dado que la mayor parte permanece con el **oocito secundario**, mientras que la otra célula hija se transforma en una célula muy pequeña, el **primer cuerpo polar**, compuesto sólo por el núcleo y muy escaso citoplasma circundante. La división desigual del citoplasma del oocito primario se debe a que el núcleo del oocito se sitúa justo por debajo del oolema (el plasmalema del oocito) durante la formación del huso meiótico (Fig. 22-10). Por lo tanto, durante la división del citoplasma sólo se libera una pequeña burbuja de citoplasma alrededor de una mitad de los cromosomas. El primer cuerpo polar queda libre dentro del llamado **espacio perivitelino** entre el oolema y la zona pelúcida, pero se degenera con rapidez. El núcleo de oocito secundario continúa la meiosis, pero se *detiene en la metafase de la segunda división meiótica, antes de la ovulación*. No hay síntesis de DNA antes de la segunda división meiótica. En esta división, se escinden los centrómeros de los 23 cromosomas de doble estructura resultado de la primera división meiótica, y las dos cromátides provenientes de cada cromosoma migran ahora a sus respectivas células hijas, que así contienen 23 cromátides individuales. La finalización de la segunda división meiótica con formación del segundo cuerpo polar sólo ocurre en el caso de fecundación, es decir, después de la ovulación. El freno de la meiosis en la metafase II es inducido por un complejo proteico sintetizado por el propio oocito, el **factor citostático (CSF)**. El segundo cuerpo polar se forma de igual modo que el primero y también se degenera con rapidez. Casi todo el citoplasma permanece con el oocito, *por lo que el resultado de la meiosis es la generación de un oocito maduro con número cromosómico haploide* (véase también la Fig. 4-28, pág. 145). En realidad, el oocito maduro no actúa como gameto independiente, dado que como se mencionó, la meiosis recién finaliza después de la fecundación, es decir, cuando se estableció contacto con un espermatozoide.

Ovulación

Durante la liberación del oocito u ovulación, *se rompe el folículo y el oocito abandona el folículo y, en consecuencia, el ovario*. El gran folículo preovulatorio de de Graaf, de 15-20 mm, forma un mamelón sobre la superficie del ovario. En los minutos previos a la ovulación, aparece en la parte superior del mamelón una pequeña zona oval, el **estigma**, donde se detiene la irrigación sanguínea. La túnica albugínea, la teca y la capa granulosa son más delgadas en el estigma, que poco antes de la ovulación forma un pequeño bulto transparente. Por último, se rompe el estigma y en segundos a unos minutos fluye el líquido folicular de la cavidad junto con el oocito y la corona radiante que lo rodea, tras lo cual finaliza la ovulación. La rotura del estigma ocurre debido a que las células de la granulosa y de la teca producen un **activador de plasminógeno** que activa la enzima degradante de proteínas **plasmina**, que también estimula la producción de colagenasa. Ambas enzimas degradan la matriz de tejido conectivo para debilitarla hasta romperla, mientras que contracciones rítmicas de las células musculares lisas de la teca externa contribuyen a vaciar el líquido folicular.

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

La *ovulación es inducida* por una fuerte liberación de LH, con punto máximo unas 36 horas antes de la ovulación y que se extiende durante un día (véase la Fig. 22-8). La secreción de LH es bastante limitada en la fase folicular, dado que es inhibida por retrocontrol negativo por la creciente producción de estrógenos en el ovario. Sin embargo, unas 36 horas antes de la ovulación, la muy elevada concentración de estrógenos induce una fuerte liberación súbita de LH ("ola" de LH) por retrocontrol *positivo*, y después la secreción de LH vuelve a sus niveles bajos en la fase luteínica debido a la progesterona (y los estrógenos) sintetizada en esta etapa por el cuerpo lúteo (véase la Fig. 22-8). Se desconoce la causa por la cualel retrocontrol negativo de los estrógenos se transforma en positivo, salvo que es condición necesaria que la concentración plasmática de estrógenos alcance un nivel crítico elevado y se mantenga así durante 1-2 días; en caso contrario, no se libera la ola de LH. La secreción de FSH es bastante elevada en el día 1 del ciclo ovárico debido a que se interrumpe el retrocontrol negativo por la involución del cuerpo lúteo (véase la pág. 600), pero disminuye en forma gradual durante la fase folicular como consecuencia del retrocontrol negativo por la creciente producción de estrógenos y la inhibición por la mayor producción de inhibina. La ola de LH antes de la ovulación es seguida de un ligero incremento de la secreción de FSH (que no tiene efecto sobre la ovulación), tras lo cual vuelve a disminuir gradualmente la secreción de FSH en la fase luteínica como consecuencia del retrocontrol negativo de la secreción de progesterona y estrógenos por el cuerpo lúteo.

La ola de LH induce los cambios descritos en el estigma y el folículo, y la consecuente ovulación. Además, la ola causa un corto aumento transitorio de la producción de esteroides en el folículo, seguido de una hiporrregulación de los receptores de LH como consecuencia de la fuerte acción. Así se produce un descenso de la concentración de estrógenos y comienza la secreción de progesterona, lo cual demostró que tenía importancia fundamental para desencadenar la ovulación, junto con las demás variaciones inducidas por la LH.

Atresia

La **atresia** (gr. *a*, sin; *tresis*, perforación) es un *proceso degenerativo por el cual los oocitos y los folículos ováricos desaparecen sin que se libere el oocito por la ovulación*. Si el oocito está rodeado por un folículo, éste también se degenera, con independencia de su estadio de evolución. Sólo alrededor de 400 oocitos llegan a ovular en el período fértil, mientras que el resto, más del 99,9%, sufren atresia.

Las **células sexuales primordiales** aparecen ya en la cuarta semana de vida embrionaria en la pared endodérmica del saco vitelino, desde donde migran al primordio ovárico, al que invaden en la sexta semana (véase la Fig. 22-10). Entonces se diferencian en **oogonios**, que entre el segundo y el quinto mes de vida intrauterina sufren activa proliferación en el ovario por divisiones mitóticas. Los oogonios crecen en tamaño y se diferencian en **oocitos primarios**, que están rodeados por una capa de epitelio y forman los folículos primordiales. El origen celular de este epitelio es incierto, dado que ha sido asignado al epitelio germinativo y a las células migrantes del mesonefros, o quizá a una combinación de ambos. Ya en la vida fetal, los oogonios y los oocitos primarios sufren atresia, y al mismo tiempo se detiene por completo la proliferación de los oogonios. En el quinto mes de vida fetal, la *cantidad total de oogonios y oocitos* es de unos 7 millones, mientras que en el *nacimiento hay alrededor de 1 millón*.

Después del nacimiento y hasta la pubertad, continúa la atresia, y la cantidad de folículos primordiales disminuye hasta unos 300.000. Debido a la atresia de los folículos primordiales y en crecimiento, además de la escasa cantidad de ovulaciones, que ocurre durante el período fértil, cuando comienza la menopausia sólo existen escasos folículos primordiales. La disminución del número de folículos es lenta hasta alrededor de los 38 años, tras lo cual se acelera la atresia. Se desconoce la importancia de la atresia, salvo por la desaparición gradual de los folículos y la consecuente imposibilidad de la ovulación y el embarazo. La interrupción de la producción hormonal ovárica determina que desaparezca la menstruación, es decir la menopausia, pero en algunas mujeres se observa una producción bastante notable de estrógenos ováricos en los 5-10 años posteriores al comienzo de la menopausia. También continúa la producción de pequeñas cantidades de andrógenos (cerca de la mitad de los andrógenos circulantes) por las células intersticiales (véase la pág. 601).

El *aspecto histológico* de la atresia es muy variable, por ejemplo según el estadio evolutivo afectado, y a menudo es difícil diagnosticarla por la microscopia. El oocito y las células de la granulosa y de la teca interna sufren modificaciones degenerativas, mientras que la zona pelúcida es más resistente y se altera después. Las células degeneradas son fagocitadas por macrófagos invasores.

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

Formación del cuerpo lúteo

La ovulación marca la transición a la **fase luteínica** del ovario. Después de la ovulación, el folículo se transforma rápidamente en el **cuerpo lúteo** (lat. *luteus*, amarillo). Cuando todo el líquido folicular fluyó hacia el exterior, el folículo se colapsa y se forman pliegues característicos en la pared, como consecuencia de la contracción de la teca externa. La luz colapsada se llena de un líquido provisto de fibrina, a menudo con sangre proveniente de la teca interna, por lo que se forma un coágulo central. Se degrada la membrana basal que rodea las células de la granulosa y la capa avascular de estas células es invadida por tejido conectivo vascularizado que forma un tejido conectivo reticular con numerosos capilares entre las células de la granulosa. El coágulo central también es invadido y se transforma en tejido conectivo fibroso (Fig. 22-11). La teca externa forma una cápsula de tejido conectivo desde donde se extienden tabiques hacia el interior del cuerpo lúteo.

A las pocas horas de la ovulación, *las células de la granulosa y de la teca interna* crecen hasta triplicar su tamaño original y se transforman en grandes células poliédricas ligeramente eosinófilas que contienen el pigmento amarillo **luteína** (un caroteno) en el citoplasma (Fig. 22-12). En los cortes de material incluido en parafina sólo se observan los espacios redondeados vacíos donde estaban las inclusiones lipídicas. Esta transformación de las células de la granulosa y de la teca se denomina **luteinización** y es causada por la LH. Las células se denominan **células luteínicas de la granulosa** o **ganulosoluteínicas** y **células luteínicas de la teca** o **tecoluteínicas**. Estas últimas son algo más pequeñas y oscuras, con núcleos más oscuros que las células luteínicas de la granulosa. Además, se encuentran en número mucho menor y aparecen sobre todo a lo largo de los tabiques de tejido conectivo formados por la teca externa. Durante la luteinización, el cuerpo lúteo crece hasta alcanzar un tamaño de unos 10 mm y aún mayor.

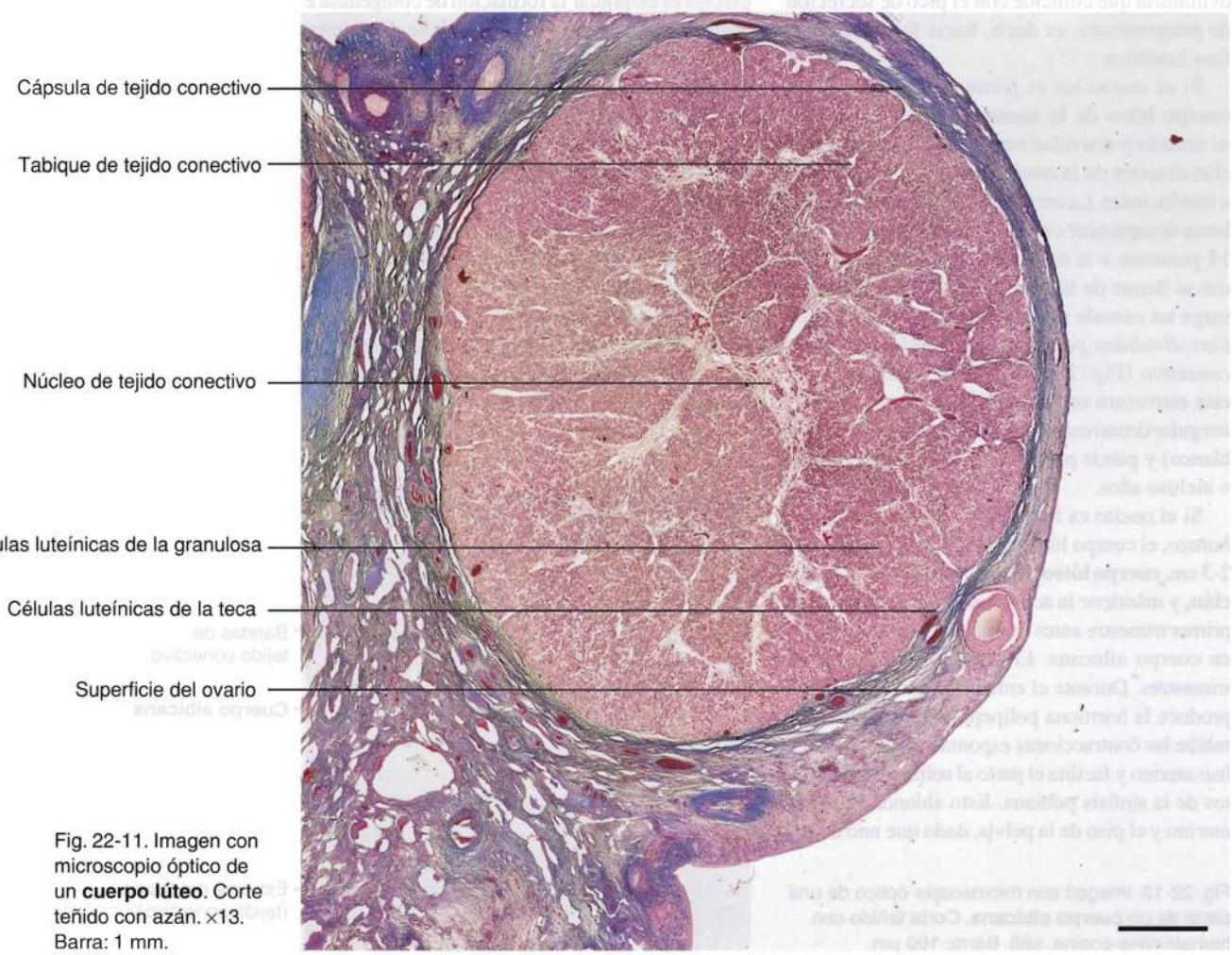

Cápsula de tejido conectivo
Tabique de tejido conectivo
Núcleo de tejido conectivo
ulas luteínicas de la granulosa
Células luteínicas de la teca
Superficie del ovario

Fig. 22-11. Imagen con microscopio óptico de un **cuerpo lúteo**. Corte teñido con azán. ×13. Barra: 1 mm.

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

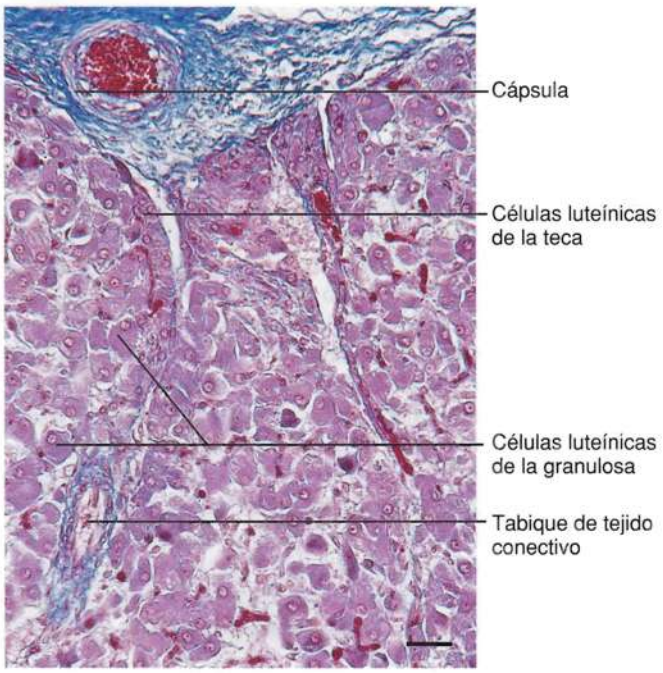


Fig. 22-12. Imagen con microscopio óptico de la **parte periférica de un cuerpo lúteo**. Nótese que las células luteínicas de la teca son algo más pequeñas y oscuras que las células luteínicas de la granulosa, y están ubicadas a lo largo de los tabiques de tejido conectivo. Corte teñido con azán. ×135. Barra: 50 µm.

Con microscopio electrónico, se observa que las células luteínicas poseen un *retículo endoplasmático liso muy desarrollado* y mitocondrias con prolongaciones tubulares en la membrana interna en lugar de las crestas laminares, con morfología característica de las células productoras de hormonas esteroides. La síntesis de **progesterona** por las células luteínicas comienza poco antes de la ovulación y se incrementa con rapidez para alcanzar un máximo hacia la mitad de la fase luteínica (véase la Fig. 22-8). La progesterona es el producto principal, pero el cuerpo lúteo también secreta **estrógenos** en una cantidad que crece gradualmente desde el mínimo alrededor de la ovulación hasta un pico cercano a la mitad de la máxima secreción preovulatoria que coincide con el pico de secreción de progesterona, es decir, hacia la mitad de la fase luteínica.

Si *el oocito no es fecundado*, se forma un **cuerpo lúteo de la menstruación** que alcanza su tamaño y actividad secretora máximos unos 9 días después de la ovulación, y luego comienza a involucionar. La secreción hormonal disminuye hasta desaparecer casi por completo hacia el día 14 posterior a la ovulación. Las células luteínicas se llenan de lípidos y mueren, y lentamente surge un *cúmulo de masas homogéneas eosinófilas divididas por delgadas bandas de tejido conectivo* (Fig. 22-13). A nivel macroscópico, esta estructura se asemeja a una cicatriz blanca irregular denominada **cuerpo albicans** (lat. *albus*, blanco) y puede persistir durante muchos meses o incluso años.

Si el oocito es fecundado y comienza el *embarazo*, el cuerpo lúteo crece hasta alcanzar unos 2-3 cm, **cuerpo lúteo del embarazo** o **de la gestación,** y mantiene la actividad secretora durante el primer trimestre antes de iniciar la transformación en cuerpo albicans. El embarazo se divide en trimestres. Durante el embarazo, el cuerpo lúteo produce la hormona polipeptídica **relaxina**, que inhibe las contracciones espontáneas del músculo liso uterino y facilita el parto al soltar los ligamentos de la sínfisis pubiana. Esto ablanda el cuello uterino y el piso de la pelvis, dado que uno de sus efectos es estimular la formación de colagenasa e inhibir la producción de colágeno. Se desconoce la importancia de la relaxina para el embarazo y el parto, ya que la concentración plasmática es máxima en el primer trimestre, a diferencia de lo que se observa en otros mamíferos, en los cuales se detecta un notable aumento de la secreción en el período prenatal. En el útero también hay una producción local menor de relaxina y existen evidencias en favor de que el ablandamiento del cuello uterino cerca de la fecha del parto se debe a un efecto local paracrino de la relaxina.

No se conocen con certeza los mecanismos que mantienen y luego causan la desaparición del *cuerpo lúteo de la menstruación* en el ser humano.

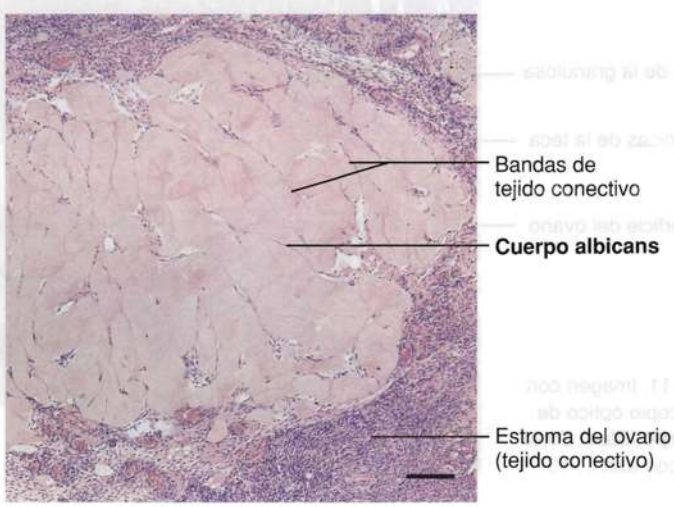


Fig. 22-13. Imagen con microscopio óptico de una parte de un **cuerpo albicans**. Corte teñido con hematoxilina-eosina. ×65. Barra: 100 µm.

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

El *cuerpo lúteo del embarazo* se mantiene gracias a que el tejido placentario formado sintetiza la **gonadotrofina coriónioca humana (hCG)** con acción luteotrófica desde el momento de la implantación, unos 7 días después de la fecundación. El efecto estimulante de la hCG sobre el crecimiento, la supervivencia y la secreción hormonal del cuerpo lúteo se evidencia incluso antes de la falta de la siguiente menstruación, es decir, antes del día 14 posterior a la ovulación.

Células intersticiales y del hilio

En la estroma intersticial del ovario se encuentran grupos aislados o cordones dispersos de grandes células epitelioides con aspecto glandular, las **células intersticiales** (véase la Fig. 22-3). Se cree que se diferencian a partir de células de la teca interna pertenecientes a los folículos secundarios que sufrieron atresia. **Producen andrógenos** y son asiento de la producción posmenopáusica de los andrógenos ováricos.

En el hilio ovárico y en el mesoovario de casi todas las mujeres es posible demostrar pequeños grupos de células epitelioides, las **células del hilio**, con morfología idéntica a las células intersticiales de Leydig testiculares (productoras de andrógenos). Se cree que estas células también *producen andrógenos* y son homólogas a las células de Leydig. Los tumores de células del hilio son raros y casi siempre resultan benignos, aunque se acompañan de cierto grado de masculinización.

Trompas uterinas

Las **trompas uterinas** o **sálpinx** (gr. *salpinx*, trompeta) son órganos tubulares que se extienden a cada lado desde la región de los ovarios hasta el útero (véase la Fig. 22-1). Las trompas uterinas comunican el abdomen con la cavidad uterina, dado que la luz del extremo ovárico se abre hacia el abdomen, mientras que el extremo

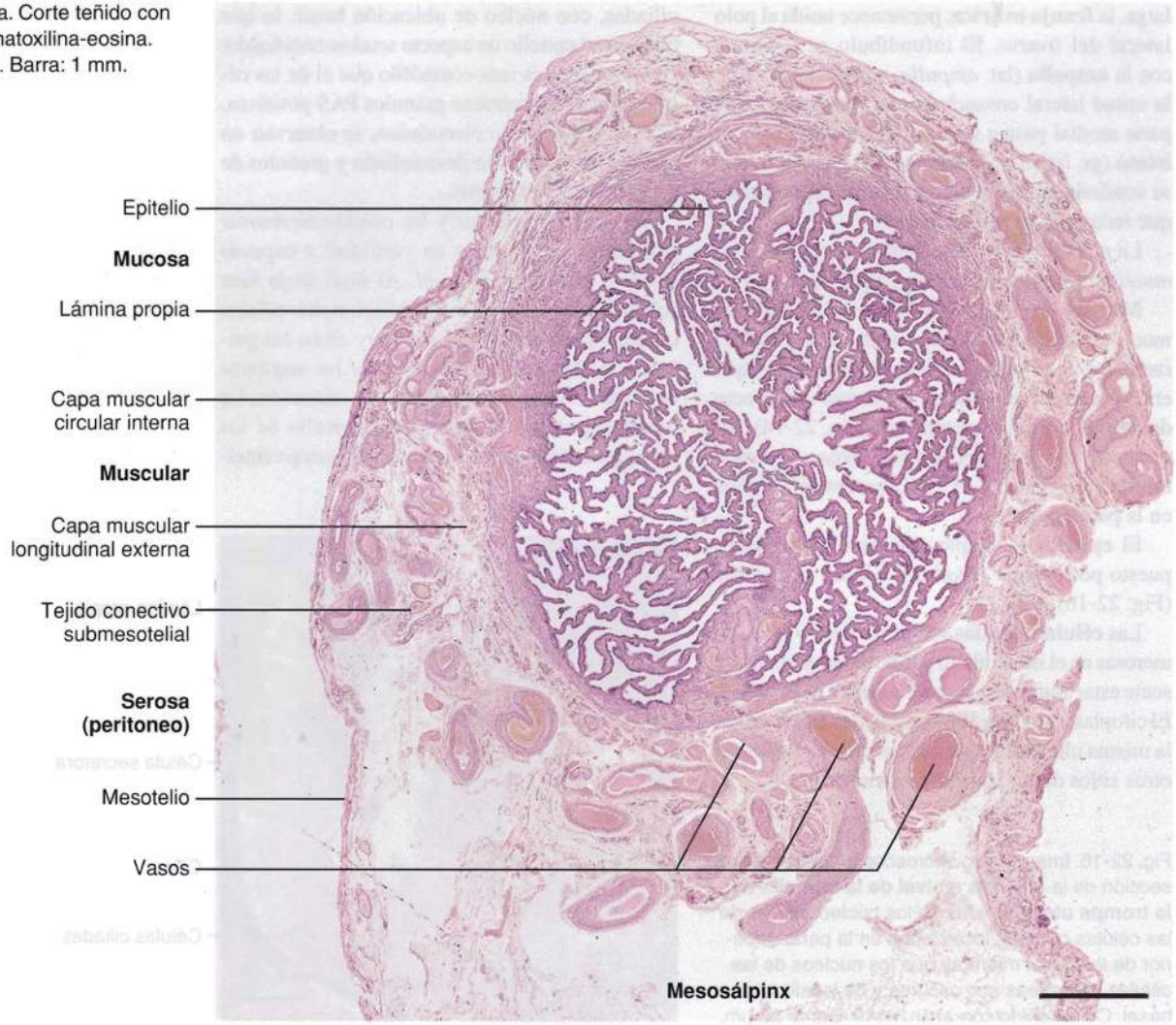
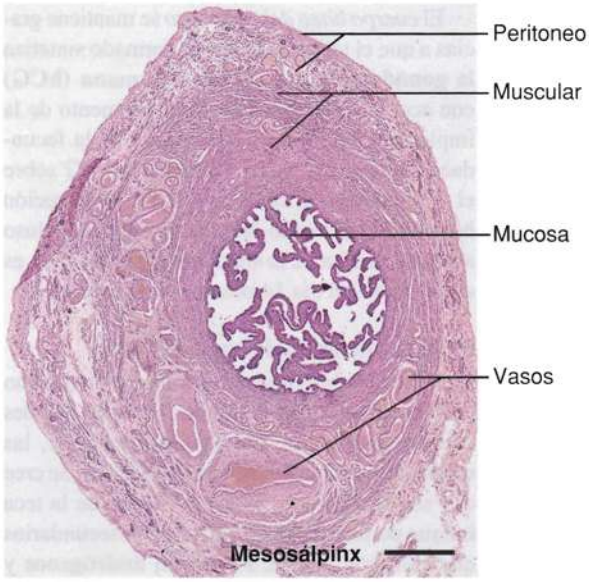


Fig. 22-14. Imagen con microscopio óptico de un **corte transversal a nivel de la ampolla de la trompa uterina**. Nótese la característica luz laberíntica, debida a los numerosos pliegues longitudinales de la mucosa. Corte teñido con hematoxilina-eosina. ×14. Barra: 1 mm.

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

Fig. 22-15. Imagen con microscopio óptico de un **corte transversal a nivel del istmo de la trompa uterina**. Nótese la luz más pequeña, con menor número de pliegues de la mucosa que en la ampolla (compárese con la Fig. 22-14) y una capa muscular circular más gruesa. Corte teñido con hematoxilina-eosina. ×18. Barra: 500 µm.



uterino se comunica con la cavidad uterina. La luz representa un medio adecuado para la fecundación del oocito, que suele tener lugar en el tercio lateral de la trompa. Las trompas uterinas miden unos 10 cm de largo y están suspendidas del **mesosálpinx**, una dependencia del ligamento ancho del útero.

Las trompas uterinas se dividen en cuatro partes sucesivas. La abertura lateral con forma de embudo orientado hacia el abdomen o **infundíbulo** está revestida de mucosa en su superficie interna y de peritoneo en la externa. El borde libre del infundíbulo posee grandes flecos o **franjas** (lat. *fimbria*, fleco) en contacto variable con el ovario, pero casi siempre una franja muy larga, la **franja ovárica**, permanece unida al polo lateral del ovario. El infundíbulo se continúa con la **ampolla** (lat. *ampulla*, vasija, recipiente), la mitad lateral ensanchada de la trompa. En la parte medial pasa a una sección más angosta, el **istmo** (gr. *isthmos*, comunicación estrecha), que se continúa en la **porción uterina (intramural)** que recorre la pared del útero.

La *pared* de la trompa uterina se compone de *mucosa*, una *capa muscular* y *peritoneo*.

Mucosa. En el infundíbulo y la ampolla, la mucosa forma un complejo sistema de pliegues ramificados, en su mayor parte longitudinales, que en los cortes transversales presentan un aspecto de laberinto muy característico (Fig. 22-14). En el istmo, los pliegues son más bajos y menos ramificados (Fig. 22-15), para hacerse muy bajos en la porción uterina.

El **epitelio** es simple cilíndrico y está compuesto por *células ciliadas* y *células secretoras* (Fig. 22-16).

Las **células ciliadas** son cilíndricas y más numerosas en el infundíbulo y la ampolla, y el núcleo suele estar situado en la parte superior de la célula. El citoplasma es eosinófilo claro. Los cilios tienen la misma ultraestructura que los cilios móviles de otros sitios del organismo (patrón "9 + 2").

Las **células secretoras** predominan en el istmo y la porción uterina. Son más bajas que las células ciliadas, con núcleo de ubicación basal, lo que confiere al epitelio un aspecto seudoestratificado. El citoplasma es más eosinófilo que el de las células ciliadas y contiene gránulos PAS positivos. Con el microscopio electrónico, se observan un aparato de Golgi bien desarrollado y gránulos de secreción electrodensos.

Las *células ciliadas* y las *células secretoras presentan variaciones en cantidad y aspecto durante el ciclo menstrual*. Al final de la fase folicular, justo antes de la ovulación, las células ciliadas y las secretoras son muy altas; las primeras poseen cilios abundantes y las segundas contienen numerosos gránulos de secreción. La hipertrofia de las células y el desarrollo de los cilios son *estimulados por los estrógenos* produci-

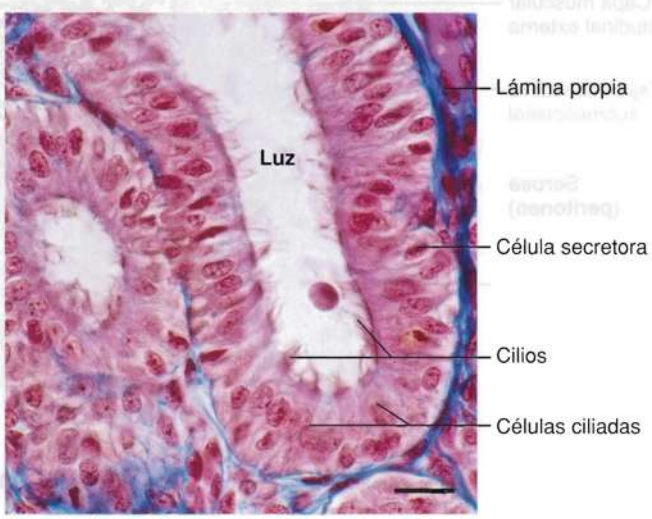


Fig. 22-16. Imagen con microscopio óptico de una sección de la **mucosa a nivel de la ampolla de la trompa uterina**. Nótense los núcleos claros de las células ciliadas, localizados en la parte superior de la célula, mientras que los núcleos de las células secretoras son oscuros y de localización basal. Corte teñido con azán. ×440. Barra: 20 µm.

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

dos precisamente en mayor cantidad por el ovario en la última parte de la fase folicular (pero que no afectan la formación de cilios en otros epitelios que los de las trompas y el útero). Las células secretoras comienzan a liberar su secreción justo antes de la ovulación. Durante la fase luteínica, disminuyen la altura de las células y la cantidad de los cilios y los gránulos de secreción. Esta *atrofia relativa es causada por la progesterona* secretada por el ovario en esa etapa.

La **lámina propia** es delgada y se compone de tejido conectivo laxo muy celular. Las células del tejido conectivo son ahusadas y se asemejan a las de la estroma de la corteza ovárica. Se observa gran cantidad de vasos linfáticos con aspecto de largas hendiduras o lagunas en la lámina propia.

Capa muscular. Se subdivide en una capa circular interna y otra externa, en su mayor parte longitudinal. La capa circular es la más desarrollada, sobre todo en la parte de istmo.

Serosa. El revestimiento peritoneal de las trompas uterinas se compone de mesotelio y tejido conectivo submesotelial.

En el período periovulatorio, las trompas uterinas están llenas de sangre y penden hacia el fondo de saco rectouterino. Al mismo tiempo, *aumenta el peristaltismo en dirección al útero*. Se cree que la captación del oocito en el infundíbulo ocurre sobre todo cuando la franja ovárica entra en contacto con la corona radiante, mientras ésta aún se encuentra adherida a la superficie del ovario. Existe un mecanismo que actúa como salvaguarda cuando el oocito desciende al fondo de saco rectouterino junto con el líquido folicular. En estos casos, el oocito es aspirado por un efecto de succión producido por el peristaltismo de la trompa. Este mecanismo se demostró directamente en mujeres.

Como se mencionó antes, la fecundación ocurre en la ampolla, donde el oocito permanece durante casi tres días después de la ovulación (el 90% del tiempo que éste pasa en la trompa). El estrógeno y la progesterona estimulan el transporte en dirección al útero. Las células secretoras producen una sustancia mucosa que nutre el oocito. La función de las células ciliadas es contribuir al transporte de los oocitos. Los cilios del infundíbulo y la ampolla baten siempre en dirección del útero.

El pasaje por el istmo es rápido debido a las contracciones peristálticas.

Útero

El **útero** (lat. *uterus*, vientre o abdomen; gr. *metra* o *hystera*) es asiento del desarrollo del embrión y el feto hasta el parto. El útero se ubica en el centro de la cavidad pelviana y termina, hacia abajo, en la vagina (véase la Fig. 22-1). A ambos lados se ubican las trompas uterinas y los ovarios, denominados en la clínica **anexos uterinos**.

El útero es un órgano hueco con forma de pera y gruesas paredes (de alrededor de 1,5 cm) que en la mujer que no ha estado embarazada (**nulípara**, de lat. *nullus*, ninguno; *parere*, parir) pesa unos 40-50 g y mide 8 × 5 × 2,5 cm de longitud, ancho y espesor, respectivamente. En la mujer que ha parido, es algo más grande.

Se divide en una porción superior ancha, el **cuerpo**, que representa las dos terceras partes, y una porción inferior más angosta y cilíndrica, el **cuello** (*collum*), tercio restante del órgano. La parte del cuello que llega hasta la porción superior de la vagina se denomina **porción vaginal** (lat. *portio*, parte). El **fondo** comprende la porción superior con forma de cúpula del cuerpo, ubicada por delante y encima de un plano que atraviesa las desembocaduras de las trompas. En la parte del cuerpo, la **cavidad uterina** es una hendidura transversal que en el cuello forma un tubo abierto o **conducto del cuello del útero** que se estrecha en ambos extremos. Hacia abajo, se abre a la vagina por el **orificio externo del útero**.

La *pared uterina* se compone de la mucosa, el **endometrio** (Fig. 22-17), rodeada por una capa de músculo liso, el **miometrio**, que representa la mayor parte del espesor de la pared. Por último, el cuerpo y la pared posterior del cuello están

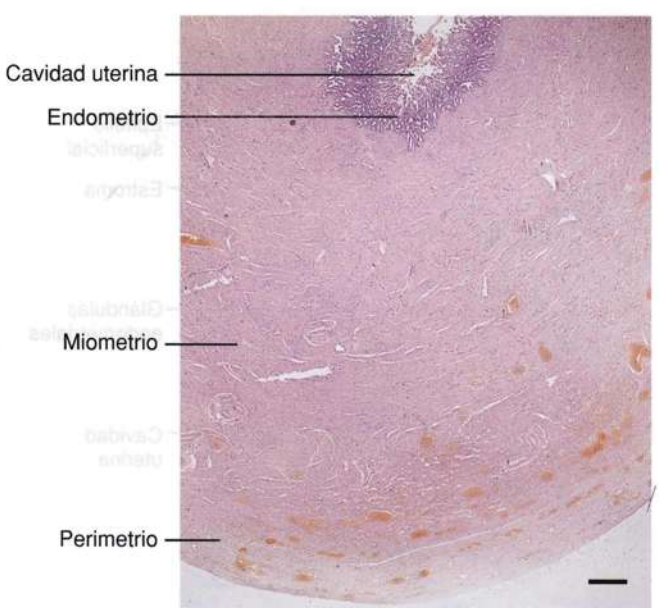


Fig. 22-17. Imagen con microscopio óptico de una sección de la **pared del cuerpo uterino**. Corte teñido con hematoxilina-eosina. ×5. Barra: 1 mm.

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

recubiertos por el peritoneo, que en el útero se denomina **perimetrio**.

Endometrio

Durante la edad fértil, la mucosa uterina sufre modificaciones cíclicas que conducen a la **menstruación**, es decir, la eliminación de parte del endometrio con hemorragia, por lo que se habla de **ciclo menstrual**. Las modificaciones cíclicas del endometrio se deben a la acción de las hormonas ováricas estrógenos y progesterona, por lo que, como se mencionó antes, el ciclo ovárico y el menstrual se correlacionan exactamente en tiempo.

Sólo la mucosa endometrial participa del ciclo menstrual, y la siguiente descripción se refiere a la mucosa del cuerpo uterino, puesto que después se verá el cuello.

El endometrio se compone de un *epitelio* y una gruesa capa subyacente de tejido conectivo o *estroma* que contiene numerosas **glándulas endometriales** tubulares simples que se abren directamente a la superficie de la mucosa y se extienden hasta la profundidad de la estroma, donde terminan en un extremo ciego cerca del miometrio, en ocasiones con una ramificación terminal (Fig. 22-18).

El **epitelio** es *simple cilíndrico* en la superficie y en las glándulas (Fig. 22-19) y está compuesto por una *mezcla de células ciliadas y secretoras*. En el epitelio superficial predominan las células ciliadas, que sufren menores modificaciones durante el ciclo que el epitelio glandular, compuesto en su mayor parte por células secretoras. Los cilios de las glándulas baten hacia la desembocadura, mientras que los cilios de la superficie lo hacen en dirección de la vagina. La cantidad de cilios muestra un notable aumento durante la fase folicular, paralelo al incremento de la acción estrogénica.

La **estroma endometrial** contiene abundantes células fusiformes o estrelladas, con grandes núcleos ovales (véase la Fig. 22-19). Las células están incluidas en una red de fibras reticulares y una sustancia fundamental que, en la fase folicular, es metacromática como consecuencia del elevado contenido de glucosaminoglucanos ácidos.

El endometrio se divide en dos zonas, la *capa basal* y la *capa funcional* (Fig. 22-20), que tienen distinto comportamiento durante el ciclo menstrual.

La **capa basal** posee una estroma mucho más celular que la capa funcional. Muestra escasa o ninguna modificación cíclica y *no se elimina durante la menstruación*; en cambio, funciona como *zona de regeneración* de la capa funcional después de su eliminación.

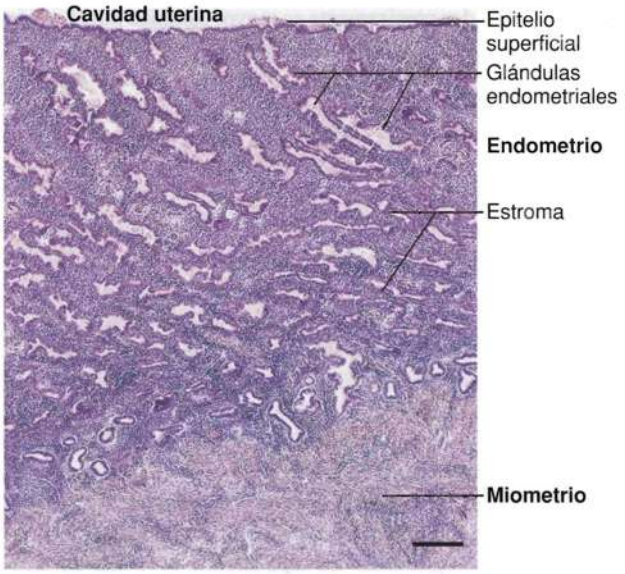


Fig. 22-18. Imagen con microscopio óptico del **endometrio (mucosa) del cuerpo uterino**. Corte teñido con hematoxilina-eosina. ×35. Barra: 200 µm.

Capa funcional. *Las modificaciones cíclicas del endometrio tienen lugar en la capa funcional*, la parte luminal del endometrio, *que es eliminada en cada menstruación*. Se verá primero la irrigación sanguínea del endometrio, dado que así son más fáciles de comprender las modificaciones cíclicas, sobre todo la menstruación.

Las **arterias uterinas** transcurren a lo largo de los bordes del útero y emiten ramas, las **arterias**

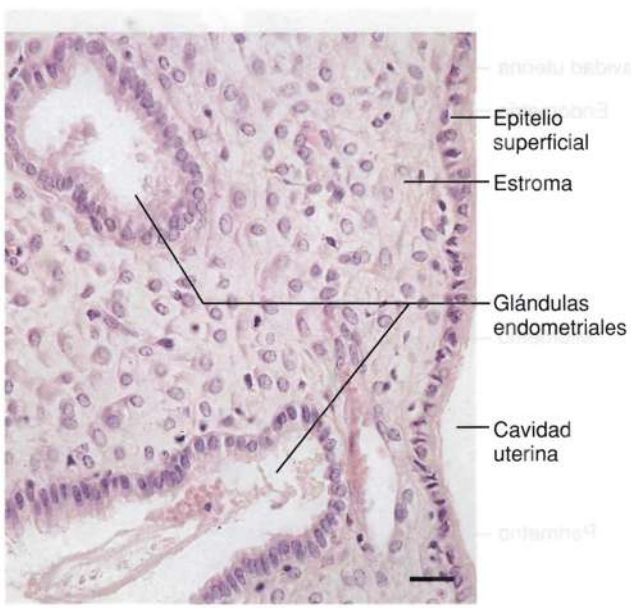


Fig. 22-19. Imagen con microscopio óptico de la **parte más luminal del endometrio**. Corte teñido con hematoxilina-eosina. ×275. Barra: 20 µm.

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016
booksmedicos.org

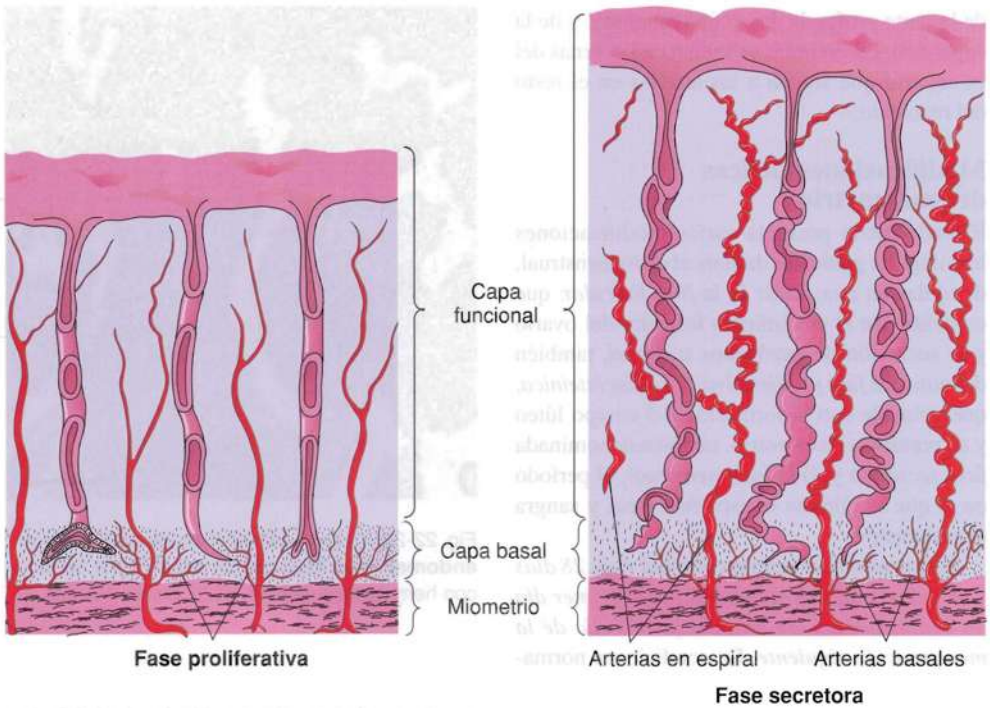


Fig. 22-20. Dibujos esquemáticos de la **irrigación sanguínea del endometrio en las fases proliferativa y secretora** (véase el texto para los detalles). (Según Benninghoff).

arcuatas, que penetran en la capa media del miometrio (estrato vascular), donde se dirigen hacia la línea media y se anastomosan con las que provienen del lado opuesto.

Las arterias arcuatas emiten **arterias radiales** que se dirigen hacia el endometrio, donde cambian su nombre por el de **arterias en espiral** o **helicoidales** que, con recorrido muy tortuoso, atraviesan la estroma del endometrio hasta cerca de la superficie epitelial (véase la Fig. 22-20). Las arterias en espiral emiten varias ramas menores en la primera parte de su recorrido, las **arterias basales**, hacia la capa basal, mientras que sólo emiten una o dos ramas hacia la capa funcional. Cerca de la superficie epitelial muestran una súbita división en abundantes ramas terminales que se continúan en una red capilar. Las arterias en espiral no se anastomosan entre sí, por lo que son arterias terminales funcionales. Desde el punto de vista histológico, son arteriolas. En los preparados histológicos, a menudo se observa un pequeño grupo de cortes transversales arteriolares (Fig. 22-21) y, mediante reconstrucciones, se demostró que pertenecían a la misma arteria en espiral seccionada varias veces en el mismo corte debido al recorrido tortuoso.

El endometrio posee una red capilar muy abundante. En la capa basal es irrigada por las arterias basales que, junto con las escasas ramas de las arterias en espiral, también irrigan la parte profunda de la capa funcional. La parte superficial de esta última sólo es irrigada por las ramificaciones terminales de las arterias en espiral.

Los capilares de la parte superficial de la capa funcional se vacían en un plexo venoso que transcurre paralelo a la superficie y desde donde parten vénulas grandes que corren hacia el interior del miometrio con independencia de las arterias en espiral, y que reciben la sangre de los capilares

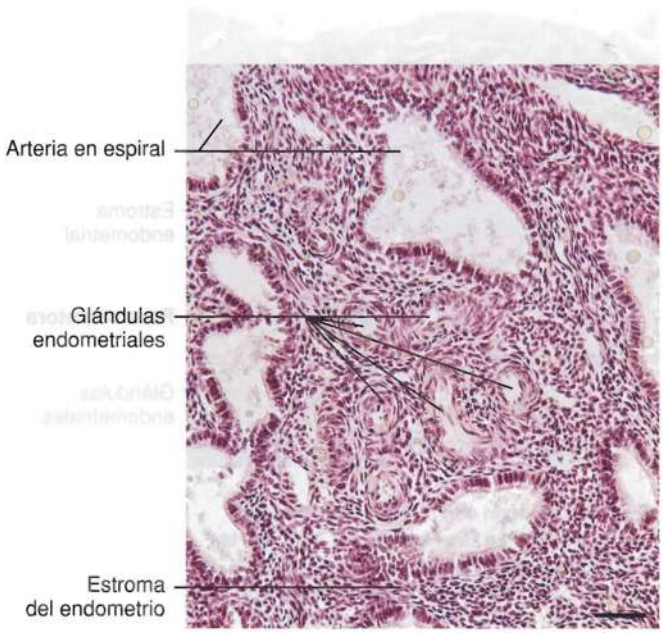


Fig. 22-21. Imagen con microscopio óptico de una **arteria en espiral del endometrio**. Nótense los múltiples cortes transversales debido a la tortuosidad de la arteria en espiral. Corte teñido con hematoxilina-eosina. ×150. Barra: 50 µm.

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

de la parte profunda de la capa funcional y de la capabasal. Las vénulas se vacían en las venas del miometrio que siguen a las arterias en el resto del recorrido.

Modificaciones cíclicas del endometrio

El endometrio presenta varias modificaciones histológicas graduales durante el ciclo menstrual, divididas en *tres fases*: 1) la *fase folicular,* que coincide con el crecimiento folicular del ovario y la secreción de estrógenos ováricos, también denominada *fase proliferativa*; 2) la *fase luteínica,* que coincide con la formación del cuerpo lúteo y su presencia en el ovario, también denominada *fase secretora* y 3) la *fase menstrual*, el período en el que se elimina la capa funcional y sangra el endometrio.

En promedio, el **ciclo menstrual** *dura 28 días* y se define como el *período desde el primer día de una menstruación hasta el primer día de la menstruación siguiente*. En condiciones normales, la ovulación ocurre a la mitad del ciclo, es decir, hacia el día 14, y separa la fase folicular de la fase luteínica. En los ciclos más cortos o más largos que 28 días, *siempre varía la duración de la fase folicular*, mientras que el período desde la ovulación hasta la siguiente menstruación es exactamente de 14 días (con variación de pocas horas).

Fase folicular o proliferativa. Durante esta fase, el espesor de la mucosa crece de 1 a 3 mm, estimulado por la secreción de estrógenos ováricos. Las células epiteliales de los fondos glandulares de la capa basal presentan activa proliferación y restablecen la superficie epitelial perdida con la menstruación. Se observan abundantes mitosis en las glándulas y la estroma. Al comienzo, las células epiteliales son cúbicas, pero se transforman en cilíndricas altas y, junto con el espesor de la mucosa, se **alargan las glándulas**. Son de *curso recto, aunque algo sinuosas hacia el final,* y la estroma circundante aparece compacta debido a la gran densidad celular (Fig. 22-22). Durante el crecimiento de la mucosa, *se prolongan las arterias en espiral*, cuyo crecimiento también recibe la influencia de los estrógenos.

Durante la **fase luteínica o secretora**, crece aún más el espesor del endometrio hasta medir 6-7 mm, ahora debido a los efectos de la secreción de progesterona (y estrógenos) provenientes del cuerpo lúteo. En los primeros días posteriores a la ovulación, el endometrio no sufre modificaciones visibles, pero hacia el final del segundo día aparecen grandes vacuolas subnucleares características llenas de glucógeno, que desplazan los núcleos más allá de la membrana basal. Después de otros dos días, se observa que los núcleos han vuelto

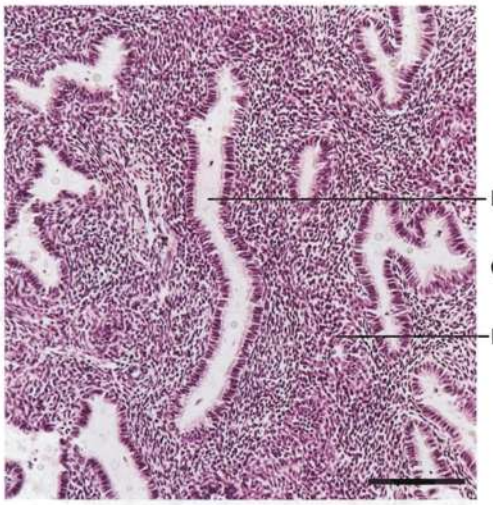


Fig. 22-22. Imagen con microscopio óptico de un **endometrio en fase proliferativa**. Corte teñido con hematoxilina-eosina. ×120. Barra: 100 µm.

a migrar hacia la parte basal y el glucógeno se encuentra ahora en la porción luminal del citoplasma. Además, aparece una *secreción* acidófila en *la luz*. Las *glándulas* se tornan *cada vez más sinuosas* hasta adquirir un aspecto *en serrucho* característico (Fig. 22-23). La luz se dilata y el epitelio es cúbico, con superficie luminal irregular. La estroma continúa la proliferación y se edematiza, lo cual en conjunto condiciona el ulterior engrosamiento de la mucosa.

En los últimos días de la fase luteínica, debido a la estimulación decreciente por los estrógenos y la progesterona secretados por el cuerpo lúteo

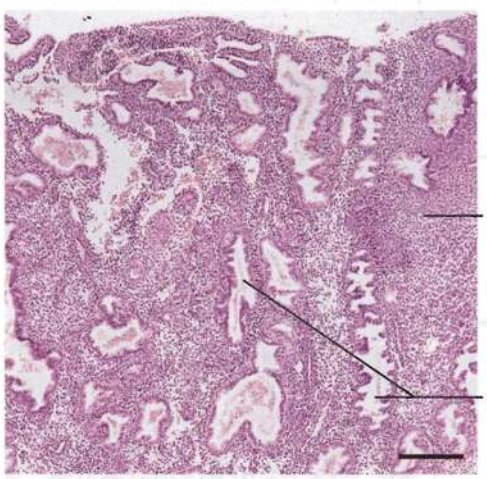


Fig. 22-23. Imagen con microscopio óptico de un **endometrio en fase secretora**. Nótense las glándulas "en serrucho" con luz dilatada, que contiene producto de secreción. Corte teñido con hematoxilina-eosina. ×45. Barra: 200 µm.

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

(véase la Fig. 22-8) se producen modificaciones en la irrigación sanguínea de la capa funcional y, por último, ocurre la menstruación. Hacia la mitad de la fase luteínica, las arterias en espiral son grandes y muy prominentes, pero unos pocos días antes del inicio de la menstruación comienzan a contraerse a intervalos. Esto produce isquemias periódicas en la capa funcional, que se retrae y se torna más baja.

Se cree que la contracción de las arterias en espiral se debe a la acción de la prostaglandina 2 alfa ($PGF_{2\text{-}\alpha}$), liberada por el endometrio secretor al interrumpirse la acción de la progesterona.

Fase menstrual. Después de cerca de un día con períodos definidos de isquemia, se produce la rotura de las paredes de las arterias en espiral, por lo que se filtra sangre hacia la estroma. Allí, las acumulaciones de sangre atraviesan rápidamente la superficie mucosa y arrastran parte de ella, y luego la sangre y los restos endometriales necróticos con eliminados por la *vagina*, es decir ocurre la **menstruación**, que se define como la *hemorragia uterina con eliminación de un endometrio preparado para la anidación* (inclusión del blastocisto en el endometrio). La hemorragia del endometrio no siempre es una menstruación, dado que en los **ciclos anovulatorios** no hay ovulación, por lo que el endometrio permanece en la fase proliferativa hasta su eliminación.

La hemorragia y la eliminación de la capa funcional continúan, dado que *en la mayoría de las mujeres la menstruación dura 2-6 días*. Al parecer, la capa funcional no se elimina por completo y la eliminación del tejido endometrial tiene lugar sobre todo en los primeros días. En promedio, se considera que la *pérdida de sangre* normal es de unos 30 mL, y representa de la mitad a los dos tercios del producto de la menstruación. Durante toda la menstruación, las arterias en espiral presentan una contracción espástica casi constante, por lo que la hemorragia tiene características venosas filtrantes.

La irrigación sanguínea de la capa basal por las arterias basales se mantiene inalterada antes y durante la menstruación, por lo que la capa basal no sufre modificaciones durante este período. Después de la eliminación de la capa funcional, se regenera el epitelio superficial desde los fondos glandulares de la capa basal.

En caso de **embarazo**, el blastocisto comienza a introducirse en la mucosa uterina 6-9 días después de la ovulación en un fenómeno denominado **implantación** o **anidación** y unos siete días después está completamente implantado. Hacia fines de la fase secretora, el trofoblasto recién formado ya produce la hormona **gonadotrofina coriónica humana (hCG)**, que estimula al cuerpo lúteo a continuar sus funciones, como se mencionó en la sección sobre cuerpo lúteo. Por lo tanto, no se produce menstruación, dado que se mantiene la irrigación sanguínea del endometrio como consecuencia de que continúa la acción de los estrógenos y la progesterona. El endometrio se torna más hiperplásico, edematoso y secretor, y la mucosa adquiere características de una fase secretora muy definida. También se observa **transformación decidual**, es decir, modificación de las células de la estroma en grandes células claras, con abundancia de glucógeno y lípidos, las **células deciduales** (Fig. 22-24).

Mucosa del cuello del útero. La mucosa del cuerpo uterino muestra una repentina transformación en la mucosa del **istmo** ("*segmento uterino inferior*"), que mide alrededor de 1 cm de largo y representa el tercio superior estrecho del cuello del útero. La mucosa del istmo presenta modificaciones cíclicas pero no tan definidas como las de la mucosa del cuerpo. Desde el punto de vista histológico, ambas son similares, pero la mucosa del istmo es más delgada y el epitelio es más bajo y posee menos glándulas. Durante el embarazo, el istmo se incorpora al cuerpo uterino.

La mucosa propiamente dicha del cuello uterino o **endocérvix** mide 3-5 mm de espesor y forma pliegues, los **pliegues palmeados**, que se abren en todas direcciones y están separados por surcos que se extienden hacia la parte profunda de la mucosa. En consecuencia, en los cortes histológicos se distingue un *sistema de túbulos y hendiduras que parecen glándulas tubulares* (Fig. 22-25).

El **epitelio** del endocérvix es cilíndrico alto y está compuesto por *células secretoras y algunas células ciliadas*. Las células secretoras

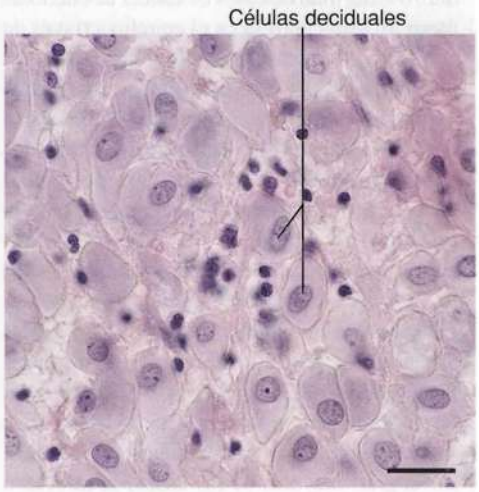


Fig. 22-24. Imagen con microscopio óptico de **células deciduales en el endometrio** de una mujer con un embarazo temprano. Corte teñido con hematoxilina-eosina. ×440. Barra: 20 µm.

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

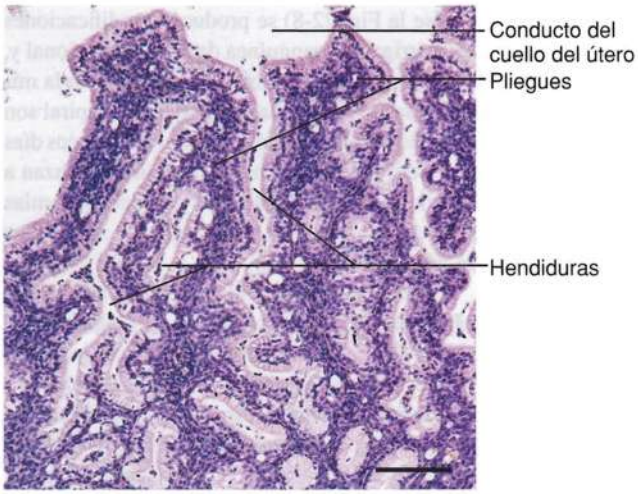


Fig. 22-25. Imagen con microscopio óptico de una sección del **endocérvix (mucosa del conducto del cuello del útero)**. Nótese que no son glándulas, sino pliegues de la mucosa (pliegues palmeados) separados por gruesas hendiduras. Corte teñido con hematoxilina-eosina. ×110. Barra: 100 µm.

sufren *modificaciones cíclicas*. Al comienzo de la fase folicular son cilíndricas bajas, con núcleos de localización basal, pero durante la estimulación de los estrógenos se transforman en cilíndricas altas y producen mucina. La secreción es muy viscosa, pero hacia *el momento de la ovulación el moco cervical se licua, es poco viscoso y puede ser penetrado con facilidad por los espermatozoides*. Después de la ovulación, se observa una lenta modificación del epitelio por acción de la progesterona hasta adquirir el aspecto descrito al comenzar la fase folicular. La secreción disminuye y se vuelve viscosa e impenetrable para los espermatozoides. Durante el embarazo, el cuello permanece ocluido por ese tapón mucoso que se elimina cuando comienza el trabajo de parto, a menudo teñido por unas gotas de sangre, fenómeno que los daneses llaman **sangrado de señal**.

La mucosa de la porción vaginal o **exocérvix** es lisa y está revestida por epitelio estratificado plano con células provistas de glucógeno abundante. *La transición entre el epitelio simple cilíndrico y el epitelio estratificado plano* es una zona de transformación en la que aparecen meta-

Cáncer de cuello de útero

El *cáncer de cuello de útero* es un tipo de tumor maligno causado por la transmisión sexual de una infección por el *papilomavirus humano* (HPV), un virus de DNA. Entre los más de 100 tipos de HPV, en particular son causales de cáncer (oncogénicos) los tipos 16 y 18, con más del 70% del total de casos de cáncer de cuello de útero. El virus ingresa en el epitelio a través de pequeñas soluciones de continuidad e infectan las células basales, bloquean sus capacidades de apoptosis (que en condiciones normales se accionan ante una infección viral) y activan los genes que inician el ciclo celular, tras lo cual las células se estimulan anormalmente para la proliferación. Entonces, los virus se replican en forma muy activa durante la maduración de las células a través del epitelio, hasta que se descaman de la superficie llenas de las partículas virales infecciosas. La infección es muy amplia. El riesgo de contagio durante el ciclo vital es del 80%. Se detecta la infección en el 20-40% de las mujeres de Copenhague menores de 35 años. En la gran mayoría de los casos, la infección desaparece en forma espontánea al cabo de un año, pero en algunos se hace crónica, y en ocasiones se desarrolla cáncer dentro de un período de varios años, en principio sólo localizado en el epitelio y después con crecimiento invasivo que se torna metastásico. En el período 2005-2009 se detectaron casi 400 nuevos casos de cáncer de cuello de útero por año en Dinamarca. En la década de 1960, la incidencia era de alrededor de 900 por año. La disminución podría deberse al resultado de estudios de citología vaginal (véase Recuadro, pág. 611) en los que es posible detectar modificaciones celulares mucho antes de que se desarrolle cáncer.

A partir de 2009 se ofrece a todas las niñas de 12 años una vacuna que protege contra HPV tipo 16 y 18. Por lo tanto, es muy probable que el cáncer de cuello de útero sea una enfermedad mucho menos frecuente en un futuro cercano.

Los HPV tipos 16 y 18 también pueden causar otras formas de cáncer, por ejemplo, cáncer de orofaringe, en particular en las amígdalas palatinas, y cáncer de ano y pene, por lo que podría ser conveniente vacunar a niños varones. Una vacuna protectora contra HPV tipos 6 y 11 impide el contagio de verrugas sexuales (condiloma acuminado), que son molestas y desagradables pero no se asocian con cáncer.

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

plasias epiteliales. *Esta zona limítrofe tiene gran importancia en la clínica, dado que el cáncer de cuello uterino* se origina aquí. Cuando el límite se encuentra por fuera del orificio externo, la porción recubierta por epitelio simple cilíndrico adquiere un aspecto rojizo que se denomina **eritroplasia** (placa roja) debido a la mayor transparencia del delgado epitelio.

En la zona limítrofe, sobre las hendiduras con aspecto glandular hay un crecimiento escesivo de epitelio estratificado plano que conduce a la formación de quistes con contenido de mucina denominados **quistes de Naboth**.

En condiciones normales, en el exocérvix ocurre exfoliación del epitelio estratificado plano, fenómeno que es más notable en el cáncer de cuello. El estudio de estas células o **citología exfoliativa** (lat. *exfoliare*, quitar las hojas, denominación médica de la descamación) tiene gran importancia para el *diagnóstico precoz del cáncer de cuello uterino*. Las células descamadas se recogen con un hisopo del conducto del cuello del útero y mediante raspado de la superficie del exocérvix.

Miometrio

La capa de músculo liso de la pared uterina representa la mayor parte de su espesor (Fig. 22-17). Las fibras musculares están divididas en haces mediante tabiques de tejido conectivo que a menudo forman asas o *remolinos* (Fig. 22-26). Las fibras transcurren en todas direcciones, pero se distinguen tres capas parcialmente entretejidas en el *cuerpo del útero*. La capa intermedia es la más gruesa y contiene en su mayor parte fibras de disposición circular, mientras que las capas superficial y profunda poseen fibras dispuestas en sentido longitudinal u oblicuo. La capa intermedia contiene grandes vasos sanguíneos y linfáticos, y se denomina **estrato vascular**.

En el *cuello*, el tejido muscular es más escaso, dado que la *mayor parte del cérvix se compone de tejido conectivo colágeno*, es decir, es fibrosa.

Las células musculares lisas del útero muestran gran crecimiento (hipertrofia) durante el *embarazo*, y aparecen células musculares nuevas por mitosis de las ya existentes (hiperplasia). Al mismo tiempo, la capa muscular se hace más delgada, puesto que se estira durante el crecimiento del feto, y hacia el final de la gestación tiene un espesor cercano a la mitad, es decir, 5-8 mm, período durante el cual se forman numerosos nexos entre las células musculares lisas cuyas contracciones se coordinan durante el parto. Después del parto, el músculo vuelve a adoptar la estructura anterior, pero muchas de las células musculares neoformadas persisten, por lo que el útero mantiene su tamaño algo mayor después de terminado el embarazo. El crecimiento del miometrio es estimulado por los estrógenos.

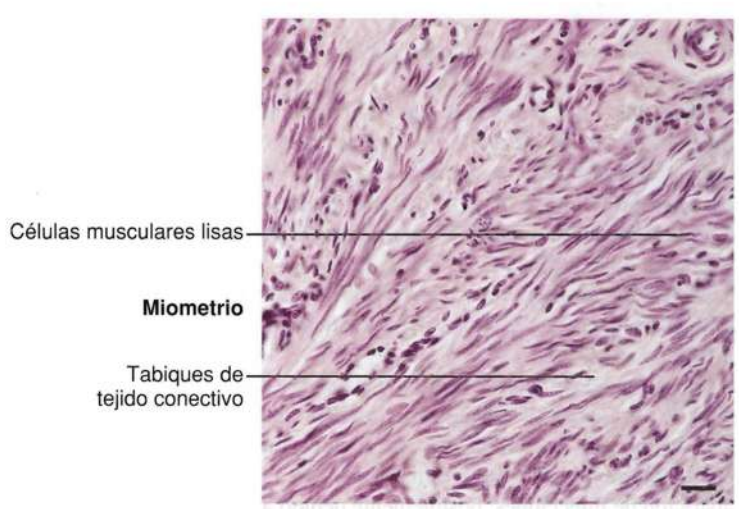


Fig. 22-26. Imagen con microscopio óptico del **miometrio a nivel del cuerpo uterino**. Nótense las características asas y remolinos que forman los haces de células musculares lisas. Corte teñido con hematoxilina-eosina. ×275. Barra: 20 µm.

Perimetrio

Se denomina perimetrio a la *porción del peritoneo que recubre parte del útero* (véase antes). Al igual que en otros sitios, el peritoneo está compuesto por mesotelio con tejido conectivo submesotelial.

Vagina

La **vagina** o **colpos** (gr. *kolpos*, regazo) es el órgano femenino de la copulación (lat. *copulatio*, unión; aquí, coito, relación íntima) y la parte inferior del canal del parto (véase la Fig. 22-1). La vagina es un tubo fibromuscular cuya pared está compuesta por una *mucosa*, una *muscular* y una *adventicia* (Fig. 22-27).

Mucosa. La luz de la vagina se aplana en dirección anteroposterior y, en condiciones normales, las paredes anterior y posterior están casi unidas salvo por un pequeño "canal" lateral. La mucosa forma abundantes pliegues transversales, los **pliegues de la vagina**.

El **epitelio** vaginal es *estratificado plano* y se describen *tres zonas*. La *zona profunda* corresponde a la capa basal y se compone de células cúbicas a cilíndricas con grandes núcleos redondos y citoplasma basófilo. La *zona intermedia* se compone de células aplanadas o naviculares con núcleos redondos y a menudo retraídos. El citoplasma muestra basofilia moderada y contie-

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

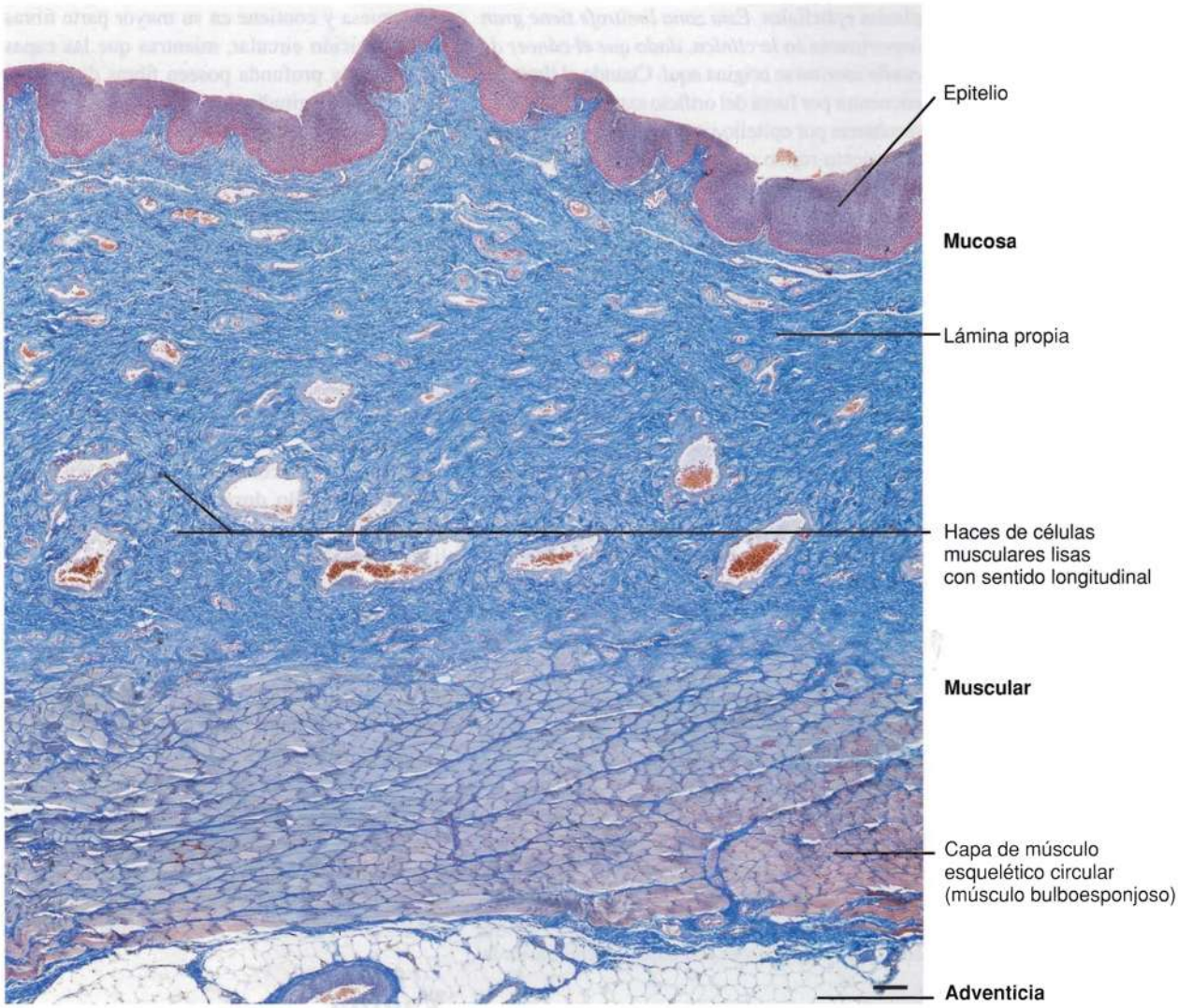


Fig. 22-27. Imagen con microscopio óptico de una parte de un **corte transversal de la pared de la vagina**. Corte teñido con azán. ×27. Barra: 200 µm.

ne abundantes gránulos de glucógeno. La *zona externa* se compone de varias capas de células muy aplanadas con pequeños núcleos picnóticos y citoplasma eosinófilo.

La **lámina propia** está compuesta por una fina capa de tejido conectivo laxo celular por debajo del epitelio que contiene muchos leucocitos, en particular, linfocitos. En la parte profunda, la capa de tejido conectivo laxo se transforma en una capa con fibras más gruesas y vasos más grandes (véase la Fig. 22-27). Hacia la capa muscular, se encuentra tejido eréctil con cavernas vasculares; sobre todo alrededor de la desembocadura de la vagina, se encuentra un gran cuerpo eréctil, el **bulbo del vestíbulo**, homólogo al cuerpo esponjoso del hombre y de constitución similar (véase la pág. 634).

Muscular. Se compone de una capa circular interna y una longitudinal externa de músculo liso, de las cuales la externa es mucho más gruesa. Hacia la parte inferior, las fibras estriadas voluntarias del músculo bulboesponjoso forman un esfínter alrededor de la vagina (véase la Fig. 22-27).

Adventicia. La capa muscular está rodeada por una capa de tejido conectivo laxo que contiene un gran plexo venoso.

Después del climaterio, disminuye la producción de estrógenos y la mucosa se torna atrófica y más delgada. Adquiere la consistencia del cuero con mayor facilidad y es más frecuente la aparición de infecciones, posiblemente debido a la ausencia de ácido láctico (véase la pág. 411). Ante la administración de estrógenos, la mucosa retoma su aspecto original.

El líquido vaginal o "*secreción vaginal*" proviene del cuello y de las glándulas de Bartholin

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

(véase más adelante), dado que la vagina en sí carece de glándulas. Ante la estimulación sexual, aumenta la cantidad de líquido en forma repentina y notable por **trasudación** (filtración a través del epitelio) desde la abundante red capilar de la lámina propia.

Citología vaginal

El epitelio vaginal *sufre modificaciones cíclicas* y es muy sencillo obtener muestras mediante hisopados vaginales del tercio superior de la vagina, donde se manifiesta mejor la acción de las hormonas. El epitelio aumenta en espesor durante la *fase folicular* por crecimiento de las células basales de cúbicas a cilíndricas y por proliferación celular. Al mismo tiempo, las células de la zona externa comienzan a mostrar intensa eosinofilia. *Durante todo el ciclo hay descamación celular, pero es más manifiesta en la fase folicular y alcanza un máximo en el período periovulatorio, cuando en los extendidos vaginales se observan abundantes células eosinófilas con abundancia de glucógeno.* Las células son grandes, con núcleos picnóticos, y por lo general se encuentran aisladas (Fig. 22-28a). Después de la ovulación se interrumpe el crecimiento de la mucosa, y en la fase luteínica disminuye la altura del epitelio debido a que las células superficiales sufren retracción y a cierto grado de descamación, seguida de proliferación celular compensatoria. La eosinofilia de las células descamadas disminuye y comienzan a aparecer células basófilas naviculares. El rasgo más característico es la presencia de abundantes leucocitos y bacterias. Las células descamadas suelen aparecer aglomeradas (Fig. 22-28b).

El contenido de glucógeno del epitelio vaginal es mayor en el período periovulatorio, cuando las células son más eosinófilas. *El glucógeno de las células descamadas es degradado por enzimas bacterianas vaginales a ácido láctico,* lo que crea el *pH ácido de la vagina (normal de 3-4).* El microbioma especial de la vagina (bacilos de Döderlein) la protege así contra las infecciones por bacterias patógenas.

El crecimiento del epitelio en la fase folicular, cuando aumenta el contenido de glucógeno y la descamación celular es máxima en el período periovulatorio, es una expresión de la actividad de los estrógenos sobre el epitelio. La presencia de aglomeraciones celulares que contienen células basófilas naviculares en la fase luteínica puede deberse a la acción de la progesterona.

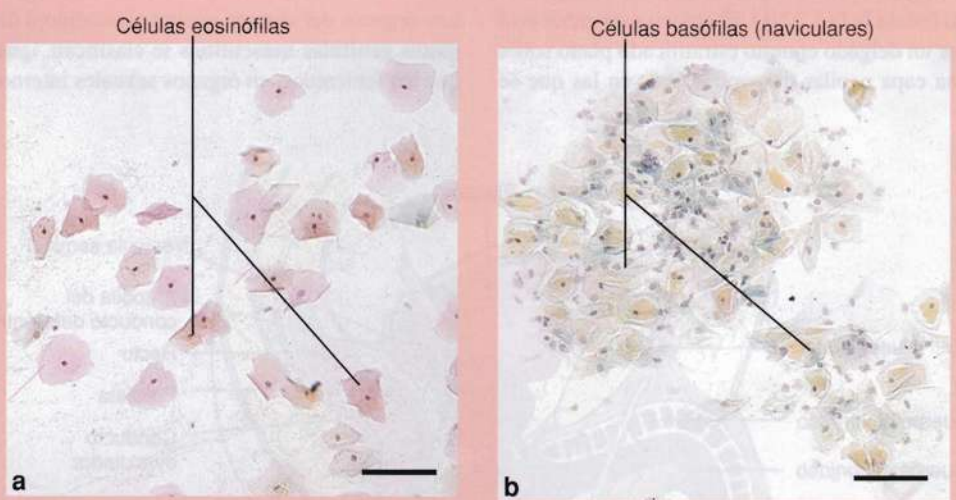


Fig. 22-28. Imagen con microscopio óptico de un **extendido vaginal teñido por el método de Papanicolaou**. **a** La muestra se obtuvo en el final de la **fase proliferativa** del ciclo menstrual y se observa un característico predominio de grandes células eosinófilas aisladas, con pequeños núcleos oscuros (picnóticos). ×110. Barra: 100 µm. **b** La muestra se obtuvo en la **fase secretora** del endometrio, donde se observan grumos de células basófilas (intermedias), a menudo en capas y en partes con forma navicular. Además, es característico observar una mezcla abundante de leucocitos y bacterias. ×110. Barra: 100 µm. (Cedido por N.O. Jacobsen y J. Hastrup).

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

Genitales externos femeninos

Los órganos sexuales externos femeninos, **genitales externos femeninos** o **vulva** (lat. *volvae*, puerta doble) comprenden los *labios mayores*, los *labios menores*, el *clítoris*, las *glándulas vestibulares* y el *monte del pubis*.

Los **labios mayores** son homólogos del escroto masculino y se componen de dos pliegues cutáneos que contienen gran cantidad de tejido adiposo subcutáneo dividido por numerosos tabiques de tejido conectivo. También se observan delgados fascículos de músculo liso equivalentes al dartos del escroto. En la mujer adulta, la superficie externa está recubierta por pelos terminales, el **vello pubiano**, mientras que la superficie interna es lisa y lampiña. Existen abundantes glándulas sebáceas y sudoríparas en las superficies interna y externa.

Los **labios menores** son lampiños y están recubiertos por epitelio estratificado plano. Contienen tejido conectivo laxo muy vascularizado con papilas altas hacia el epitelio, por lo que presentan una coloración rosada. La piel es muy delgada, tiene aspecto de mucosa, y en ella se encuentran abundantes glándulas sebáceas tanto en las superficie externa como en la interna.

El **clítoris** (lat. *kleitoris*, cosquillas) es homólogo de los cuerpos cavernosos del pene y se compone de dos cuerpos cavernosos que terminan en el **glande del clítoris** (lat. *glans*, bellota, esfera) (véase la Fig. 22-1). El clítoris está recubierto por un delgado epitelio estratificado plano sobre una capa papilar de papilas altas en las que se encuentran abundantes terminaciones nerviosas sensitivas especializadas.

El **vestíbulo de la vagina** (lat. *vestibulum*, entrada) es el espacio que existe entre los labios menores, donde se encuentran el orificio externo de la uretra, el introito vaginal con el himen y las desembocaduras de las glándulas vestibulares mayores y menores. El vestíbulo está revestido por epitelio estratificado plano queratinizado.

Las **glándulas vestibulares menores** son numerosas glándulas mucosas pequeñas que desembocan en el vestíbulo.

Las **glándulas vestibulares mayores** o **glándulas de Bartholin** son dos glándulas con forma de haba de 1 cm de largo ubicadas en las paredes laterales del vestíbulo que se abren sobre la superficie interna de los labios menores (véase la Fig. 22-1). Los adenómeros están compuestos por células cilíndricas que producen una secreción mucosa.

El **himen** (gr. *hymen*, membrana) es un delgado pliegue mucoso ubicado en el introito vaginal y compuesto por una capa de tejido conectivo vascularizado revestido en ambos lados por epitelio estratificado plano.

El **monte del pubis** es la región superficial adiposa sobre la sínfisis pubiana. Después de la pubertad, la piel se cubre de pelos terminales, el **vello pubiano**.

Sistema genital masculino

Los órganos del sistema genital masculino u **órganos genitales masculinos** se clasifican, igual que los femeninos, en órganos sexuales internos

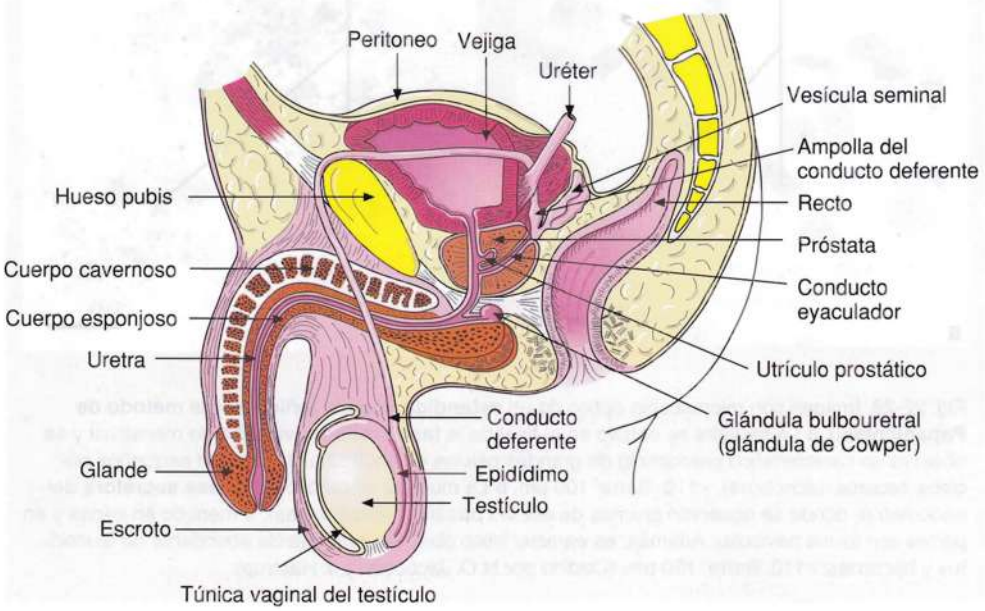


Fig. 22-29. Dibujo esquemático de los **órganos sexuales masculinos**, en parte en corte sagital (órganos de la línea media) y en parte dibujados en tres dimensiones (órganos laterales). (Según Turner).

BOOK S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

y externos. Los **genitales internos** (Fig. 22-29) comprenden los **testículos**, los **epidídimos**, los **conductos deferentes** y las glándulas sexuales anexas, que son las **vesículas seminales**, la **próstata** y las **glándulas bulbouretrales** (estas últimas también pueden considerarse parte de los genitales externos). Los genitales externos comprenden el **pene** (gr. *phallos*) y el **escroto**.

Testículos

Al igual que los ovarios, los testículos tienen doble función: por una parte, producen las células sexuales o gametos, los **espermatozoides**, y por otra, producen la hormona sexual masculina **testosterona**, que estimula los órganos sexuales accesorios o secundarios e induce el desarrollo de los caracteres sexuales masculinos extragenitales (secundarios).

A diferencia del ovario, la glándula sexual masculina primaria, el **testículo** (gr. *orchis* o *didymis*), se ubica por fuera del abdomen, uno en cada lado del escroto. El testículo es ovoide y mide unos 2 × 3 × 4 cm. En conjunto, los dos testículos pesan unos 40 g.

El testículo está rodeado por una gruesa cápsula de tejido conectivo, la **túnica albugínea**, desde la cual se extiende un engrosamiento hacia el interior del órgano, el **mediastino testicular** (Fig. 22-30). Desde el mediastino divergen delgados tabiques radiales de tejido conectivo, los **tabiques testiculares**, hacia la túnica albugínea. Los tabiques dividen el tejido glandular en unos 250 **lobulillos testiculares** de forma piramidal que se comunican entre sí a través de aberturas en los tabiques.

Cada lobulillo contiene varios **túbulos seminíferos contorneados** de trayecto muy tortuoso, de unos 250 µm de diámetro y 50 cm de largo. Los túbulos seminíferos conforman la *parte productora de espermatozoides* del testículo. Cada túbulo seminífero se continúa cerca del mediastino en un **túbulo recto** que representa el *comienzo del sistema de conductos excretores*. Los túbulos rectos continúan en la **red testicular**, un sistema laberíntico de canales en el mediastino.

En la parte externa, la túnica albugínea está recubierta por una capa de **mesotelio** que conforma la capa visceral de la **túnica vaginal del testículo** (en la vida fetal, los testículos descienden desde la cavidad abdominal hacia el escroto y arrastran una bolsa peritoneal que forma la túnica vaginal). La parte profunda de la túnica albugínea está en contacto con una capa de tejido conectivo laxo vascular, la **capa vascular del testículo**, que se comunica con el tejido conectivo laxo vascular correspondiente, el **intersticio**, que rodea los túbulos seminíferos (Fig. 22-31) y contiene células epitelioides denominadas **células intersticiales** o **células de Leydig**, con *función endocrina*.

Túbulos seminíferos

Los túbulos seminíferos están rodeados por una membrana basal gruesa y por 3-4 capas de células aplanadas contráctiles denominadas **células mioides**, similares en estructura a las células musculares lisas (Fig. 22-32).

Por dentro de la membrana basal, los túbulos seminíferos están revestidos por un epitelio estratificado especializado denominado **epitelio seminífero** (productor de espermatozoides), que contiene dos tipos principales de células, las **células de sostén** o **de Sertoli** y las **células espermatogénicas** que incluyen **espermatogonios**,

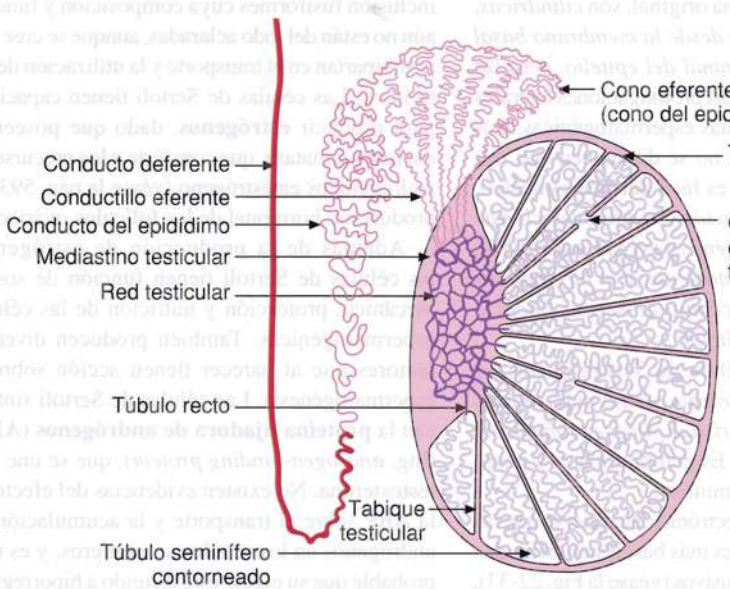


Fig. 22-30. Dibujo esquemático del **testículo y los conductos excretores del semen**. (Según Andreasen).

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

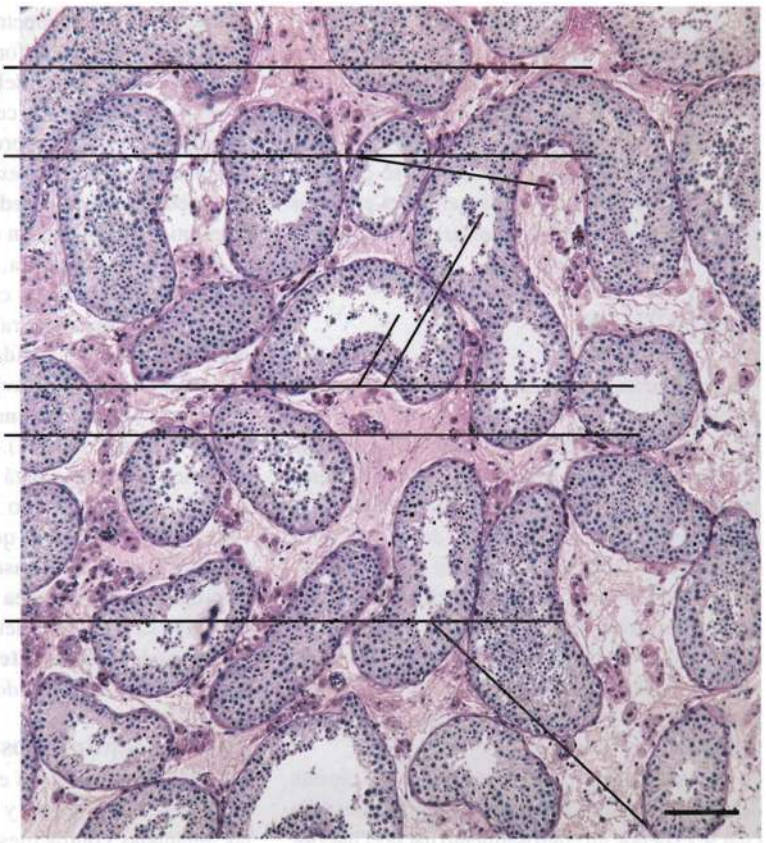


Fig. 22-31. Imagen con microscopio óptico de una sección del **testículo**. Corte teñido con hematoxilina-eosina. ×110. Barra: 100 µm. (Cedido por N.E. Skakkebæk).

espermatocitos primarios, **espermatocitos secundarios**, **espermátides** y **espermatozoides** (Figs. 22-32 y 22-33). *Sólo las células de Sertoli y los espermatogonios están en contacto con la membrana basal.*

Células de Sertoli. Son más escasas que las células espermatogénicas y se encuentran dispersas entre ellas con intervalos regulares (véase la Fig. 22-32). En su forma original, son *cilíndricas, dado que se extienden desde la membrana basal hasta la superficie luminal del epitelio*, pero las células envían numerosas prolongaciones laterales delgadas entre las células espermatogénicas. Los límites del citoplasma no se distinguen con microscopia óptica, pero es fácil detectar el núcleo.

Durante la proliferación y la diferenciación de las células espermatogénicas (véase la pág. 616), *éstas se desplazan lentamente a lo largo de las caras laterales de las células de Sertoli, hacia la superficie libre del epitelio.*

El núcleo de la célula de Sertoli puede ser oval, pero *a menudo presenta aristas más o menos marcadas y un característico pliegue profundo en la membrana nuclear*. Es grande y claro, y posee un nucléolo muy voluminoso.

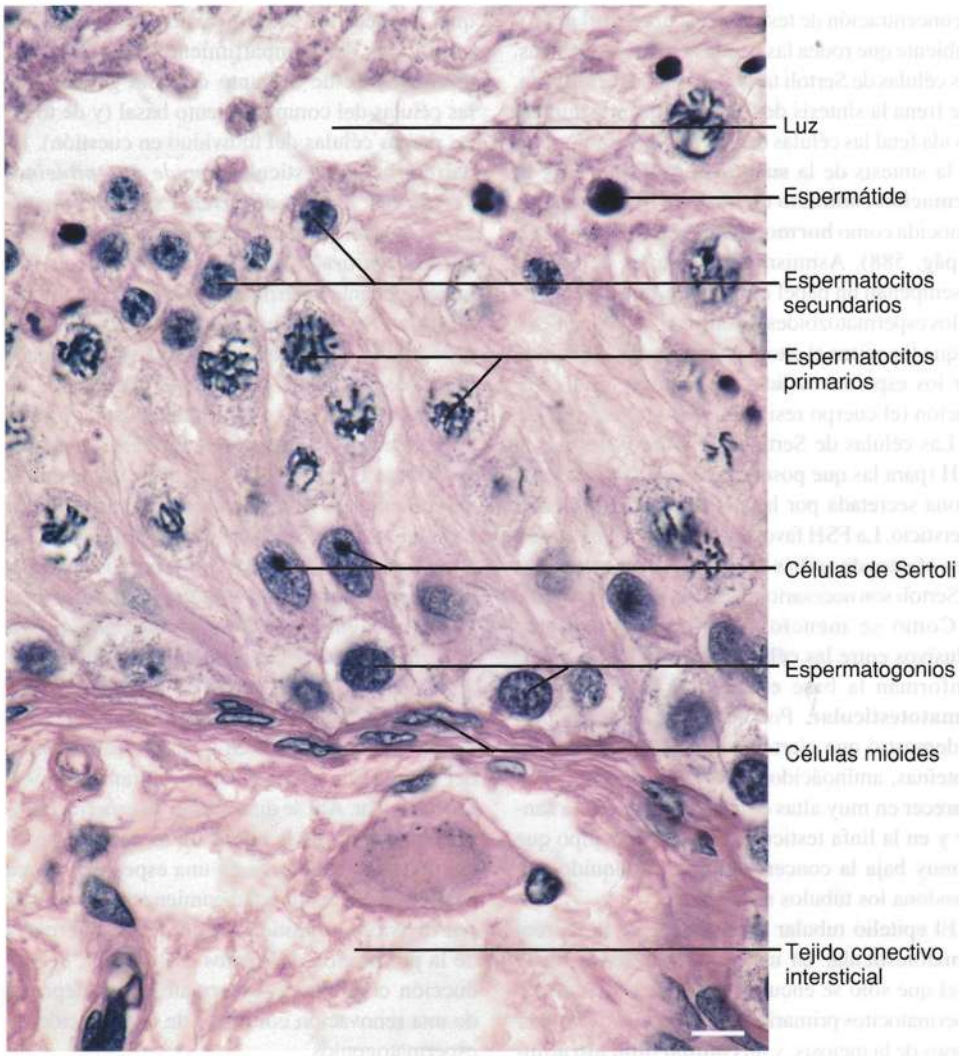
Con microscopia electrónica, se observa que las prolongaciones laterales más basales están unidas mediante contactos oclusivos (véase la Fig. 22-33), que representan el fundamento estructural de la **barrera hematotesticular** (véase más adelante). También hay nexos entre las células de Sertoli. En el citoplasma se encuentran gotas de lípido y un *retículo endoplasmático liso bien desarrollado*. (Nota de traducción: con el microscopio electrónico en el citoplasma pueden verse los llamados cristaloides de Charcot-Böttcher, cuerpos de inclusión fusiformes cuya composición y función aún no están del todo aclaradas, aunque se cree que participarían en el transporte y la utilización de los lípidos.) Las células de Sertoli tienen capacidad para producir **estrógenos**, dado que poseen la enzima aromatasa, que convierte a los precursores androgénicos en estrógeno (véase la pág. 593, en producción hormonal de los folículos ováricos).

Además de la producción de estrógenos, las células de Sertoli tienen función de sostén mecánico, protección y nutrición de las células espermatogénicas. También producen diversos factores que al parecer tienen acción sobre la espermatogénesis. Las células de Sertoli sintetizan la **proteína fijadora de andrógenos (ABP)** (ing. ***a**ndrogen-**b**inding **p**rotein*), que se une a la testosterona. No existen evidencias del efecto de la ABP sobre el transporte y la acumulación de andrógenos en los túbulos seminíferos, y es más probable que su efecto esté dirigido a hiporregular

booksmedicos.org

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

Fig. 22-32. Imagen con microscopio óptico del **epitelio seminífero en los túbulos seminíferos**. Corte teñido con hematoxilina-eosina. ×660. Barra: 10 µm. (Cedido por N.E. Skakkebæk).



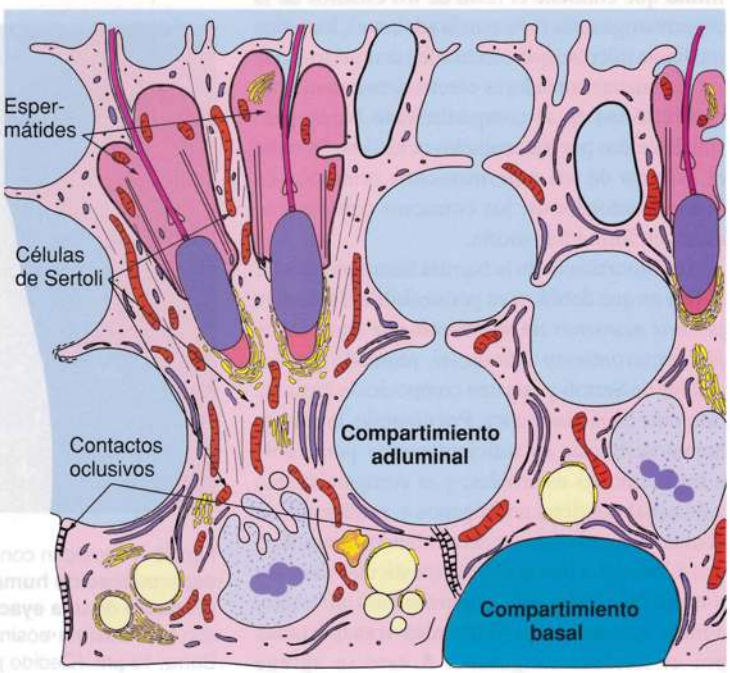


Fig. 22-33. Dibujo esquemático que muestra cómo las **células de Sertoli dividen el epitelio seminífero, por medio de sus zonulae occludentes, en un compartimiento basal** y un **compartimiento adluminal** donde se encuentran los estadios evolutivos. Además, el dibujo ilustra la ultraestructura de la célula de Sertoli y la relación entre su citoplasma y las células espermatogénicas. (Según Fawcett).

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

la concentración de testosterona libre en el microambiente que rodea las células espermatogénicas. Las células de Sertoli también producen **inhibina**, que frena la síntesis de FSH. Por último, durante la vida fetal las células de Sertoli son responsables de la síntesis de la **sustancia inhibidora de la formación conducto de Müller (MIS)**, también conocida como **hormona antimülleriana** (véase la pág. 588). Asimismo, las células de Sertoli desempeñan un papel importante en la liberación de los espermatozoides maduros y son fagocíticas, ya que fagocitan el citoplasma excedente liberado por los espermatozoides al terminar la diferenciación (el cuerpo residual; véase la pág. 623).

Las células de Sertoli son estimuladas por la FSH (para las que poseen receptores) y la testosterona secretada por las células de Leydig en el intersticio. La FSH favorece la producción de ABP y los efectos de ambas hormonas sobre las células de Sertoli son necesarios para la espermatogénesis.

Como se mencionó antes, los contactos oclusivos entre las células de Sertoli adyacentes conforman la base estructural de la **barrera hematotesticular**. Por medios experimentales, se demostró que ciertas sustancias, por ejemplo proteínas, aminoácidos y algunos iones, pueden aparecer en muy altas concentraciones en la sangre y en la linfa testicular, al mismo tiempo que es muy baja la concentración en el líquido que abandona los túbulos seminíferos.

El epitelio tubular es dividido por la barrera hematotesticular en un **compartimiento basal** en el que sólo se encuentran espermatogonios y espermatocitos primarios en los estadios más tempranos de la meiosis, y un **compartimiento adluminal** que contiene el resto de los estadios de la espermatogénesis (véase más adelante). Estudios mediante microscopia electrónica demuestran que las sustancias trazadoras electrodensas penetran con facilidad en el compartimiento basal, pero son detenidas por los contactos oclusivos. Durante el ascenso de los espermatocitos primarios en la espermatogénesis, los contactos oclusivos se abren en forma transitoria.

La *importancia* de la barrera hematotesticular radica en que debido a su permeabilidad selectiva *permite mantener un microambiente especial en el compartimiento adluminal*, regulado por las células de Sertoli y con una composición bastante diferente de la plasmática. Por ejemplo, la barrera hematotesticular es suficientemente permeable a las hormonas esteroides, y el compartimiento adluminal contiene andrógenos y estrógenos en abundancia, además de determinados aminoácidos e iones. La barrera hematotesticular *también protege las células del compartimiento adluminal* contra sustancias perjudiciales transportadas por el torrente sanguíneo. A esto se agrega que, después de la primera división meiótica, las células del compartimiento adluminal son diferentes desde el punto de vista genético de las células del compartimiento basal (y de todas las demás células del individuo en cuestión). La barrera hematotesticular *impide que proteínas "extrañas" lleguen al torrente sanguíneo y generen la formación de anticuerpos, con reacción autoinmunitaria contra los espermatozoides* y la consecuente esterilidad. En algunos hombres infértiles, se observa autoinmunidad contra los espermatozoides. Por lo general se desconoce la causa, aunque se sabe que la obstrucción de las vías seminíferas puede inducir la formación de anticuerpos contra los espermatozoides que se detecta en más de la mitad de los hombres vasectomizados (esterilizados por extirpación de un segmento del conducto deferente).

Los **espermatogonios** son el punto de partida de la **espermatogénesis**, es decir, *el desarrollo que tiene lugar desde los espermatogonios más tempranos hasta los espermatozoides maduros.*

Al igual que en la mujer, las primeras *células sexuales primordiales* aparecen en la cuarta semana de vida intrauterina en la pared *endodérmica* del saco vitelino, desde donde migran al primordio testicular. Allí se diferencian en espermatogonios que, antes de la pubertad, se encuentran en los túbulos seminíferos en una especie de etapa de reposo. En la pubertad comienzan a proliferar por divisiones mitóticas, dado que, a diferencia de la producción de oocitos en la mujer, la producción continua de espermatozoides depende de una renovación constante de la población de espermatogonios.

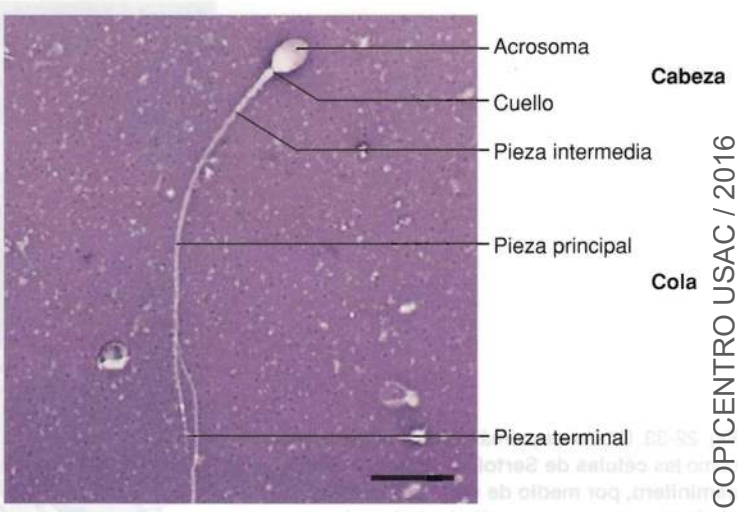


Fig. 22-34. Imagen con microscopio óptico de un **espermatozoide humano en un extendido del producto de una eyaculación**. Material teñido con hematoxilina-eosina modificada. ×1100. Barra: 10 µm. (Cedido por R. Hammen).

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

En el epitelio seminífero humano (véase la Fig. 22-32), se distinguen dos tipos de espermatogonios: los **espermatogonios A** tienen un núcleo redondo con 1-2 nucléolos ubicados sobre la cara interna del nucleolema, y los **espermatogonios B** poseen un núcleo redondo con un único nucléolo central. Los *espermatogonioas A son células madre* que se dividen por *mitosis*. Algunos de los espermatogonios A formados permanecen como células madre, mientras que los demás se diferencian a *espermatogonios B*, que son células diferenciadas que no pueden retroceder a la etapa de células madre y que, por divisiones mitóticas, dan origen a nuevos espermatogonios B. Después de la última mitosis de los espermatogonios B, éstos se diferencian a *espermatocitos primarios*.

Los **espermatocitos primarios** se desplazan al lado adluminal de la barrera hematotesticular y, al mismo tiempo, se observa un *notable aumento de tamaño* (véase la Fig. 22-32). Entran enseguida en la profase de la primera división meiótica y continúan la meiosis, por lo que el número de cromosomas se reduce al valor haploide (véase el Capítulo 4, pág. 144). La profase de la primera división meiótica es muy prolongada y se extiende durante unos 22 días. En consecuencia, en los cortes transversales de túbulos seminíferos se distinguen abundantes espermatocitos primarios en distintas etapas de la profase.

Mediante microscopia electrónica, se demostró que la división de las células en la espermatogénesis es incompleta, dado que las *células hijas permanecen unidas por puentes citoplasmáticos ya desde la etapa de espermatogonio diferenciado*. Así, un único espermatogonio da origen a un grupo de espermátides unidas que recién se separan cuando, por último, se liberan los espermatozoides a la luz tubular.

Los **espermatocitos secundarios** se forman a partir de los primarios por la primera división meiótica y son mucho más pequeños que ellos (véase la Fig. 22-32). *Pasan rápidamente a la segunda división meiótica, por lo que rara vez se detectan en los cortes histológicos*. El núcleo de los espermatocitos secundarios es redondo y contiene grumos de cromatina gruesos.

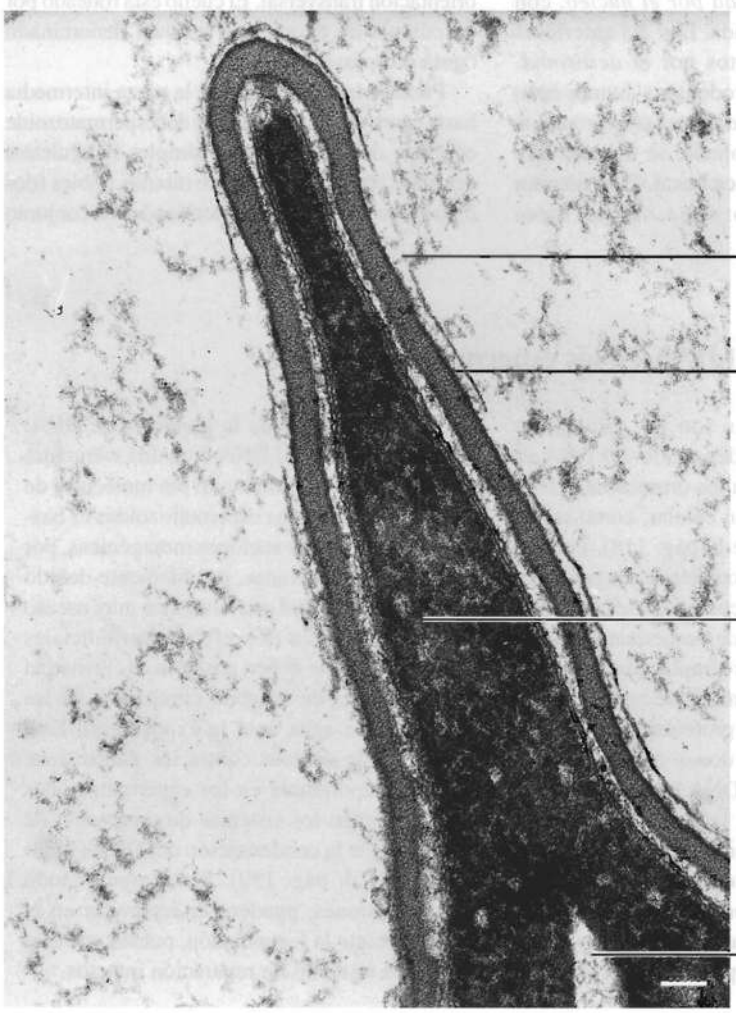


Fig. 22-35. Imagen con microscopio electrónico de transmisión de **la parte anterior de la cabeza de un espermatozoide humano**, en corte perpendicular a la superficie frontal. ×30.000. Barra: 200 nm. (Cedido por H. Pedersen).

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

Las **espermátides** aparecen con la segunda división meiótica a partir de los espermatocitos secundarios y también son haploides. Las espermátides se encuentran en la parte luminal del epitelio seminífero y poseen un núcleo más pequeño que los espermatocitos secundarios (véase la Fig. 22-32).

La última fase de la espermatogénesis se denomina **espermiogénesis** y comprende la *diferenciación de las espermátides recién formadas en espermatozoides*. En consecuencia, *no hay división celular* en esta fase. Antes de seguir con la espermiogénesis, se estudiarán los espermatozoides maduros.

Espermatozoides. El espermatozoide humano maduro (gr. *sperma*, simiente; *zoon*, vivo, animal) mide unos 60 µm de largo y es una célula con movimiento activo compuesta por una **cabeza** que contiene el núcleo y una cola o **flagelo** móvil (Fig. 22-34).

La **cabeza** es oval vista de frente y presenta forma de pera vista de perfil, con el extremo angosto orientado hacia adelante. Mide unos 5 µm de largo y 3 µm de ancho. *La mayor parte de la cabeza está ocupada por el núcleo*, con cromatina muy condensada. Los 2/3 anteriores del núcleo están cubiertos por el *acrosoma*. El **núcleo** es muy electrodenso y homogéneo (Fig. 22-35). Sobre la superficie distal (orientada hacia la cola) del nucleolema, se observa una zona especializada, la **placa basal**. El **acrosoma** (gr. *akros* punta, extremo; *soma*, cuerpo) rodea los 2/3 anteriores del núcleo como un casquete limitado por membrana que *se tiñe mediante la reacción de PAS*, dado que contiene hidratos de carbono. También contiene varias enzimas, de las cuales una, la **acrosina**, es una *enzima proteolítica con características similares a la tripsina*. La acrosina es *importante para la fecundación*, puesto que después de que el espermatozoide sufre la **reacción acrosómica** degrada la zona pelúcida (véase la pág. 637).

La **cola** mide unos 55 µm de largo y el espesor disminuye desde alrededor de 1 µm cerca de la cabeza hasta 0,1 µm cerca de la punta. La cola se *compone de cuatro secciones* denominadas *cuello*, *pieza intermedia*, *pieza principal* y *pieza terminal* (Figs. 22-34 y 22-36), con diferencias estructurales demostradas sobre todo mediante microscopia electrónica.

El **cuello** es muy corto y está fijado a la placa basal. Contiene **nueve columnas segmentadas** de alrededor de 1 µm de largo que se asemejan a nueve pilas de monedas con espacio entre estas últimas. Justo por detrás de la placa basal, en el cuello se encuentra un **centríolo proximal** con orientación transversal. El cuello está rodeado por un cúmulo de citoplasma residual denominado **"gota citoplasmática"**.

Pieza intermedia. Desde la pieza intermedia hasta cerca de la punta, la cola del espermatozoide contiene dos microtúbulos simples (singuletes) centrales rodeados por nueve túbulos dobles (dobletes) (patrón "9 + 2"), denominados en conjunto

Condensación del DNA en los espermatozoides

Las proteínas histonas son las principales responsables de la condensación del DNA en la heterocromatina y en los cromosomas relacionadas con la división celular, como se vio en el Capítulo 4 (véase la pág. 118). Pero en los espermatozoides, la condensación ocurre de otro modo, dado que al comienzo de la diferenciación desde espermátide a espermatozoide las proteínas histonas son reemplazadas por otras proteínas, las **protaminas**, que son pequeñas proteínas básicas. Estas proteínas se encadenan para formar largos cordones que reaccionan con la hélice doble de DNA para dar origen a una disposición lado a lado que se mantiene unida mediante cohesión entre los cordones de protaminas. Esto permite una condensación del DNA que es por lo menos 6 veces más compacta que en los cromosomas de la mitosis, dado que las moléculas de protamina neutralizan las cargas negativas de la molécula de DNA. La condensación del DNA crea una estructura similar a la de un cristal, casi sin moléculas de agua. El núcleo de los espermatozoides es bastante insensible a la acciones mutagénicas, por ejemplo las radiaciones, posiblemente debido a esta estructura casi cristalina con muy escaso contenido de agua (los efectos perjudiciales de los rayos X se deben casi con exclusividad a los radicales de oxígeno eliminados de las moléculas de agua ante la exposición). Esta capacidad de defensa contra los daños tiene especial importancia en los espermatozoides porque pierden los sistemas de reparación de DNA durante la condensación del DNA (véase el Capítulo 4, pág. 139). Si a pesar de todo ocurren lesiones, pueden ser reparadas en el oocito durante la fecundación, puesto que éste aún posee sistemas de reparación intactos.

booksmedicos.org

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

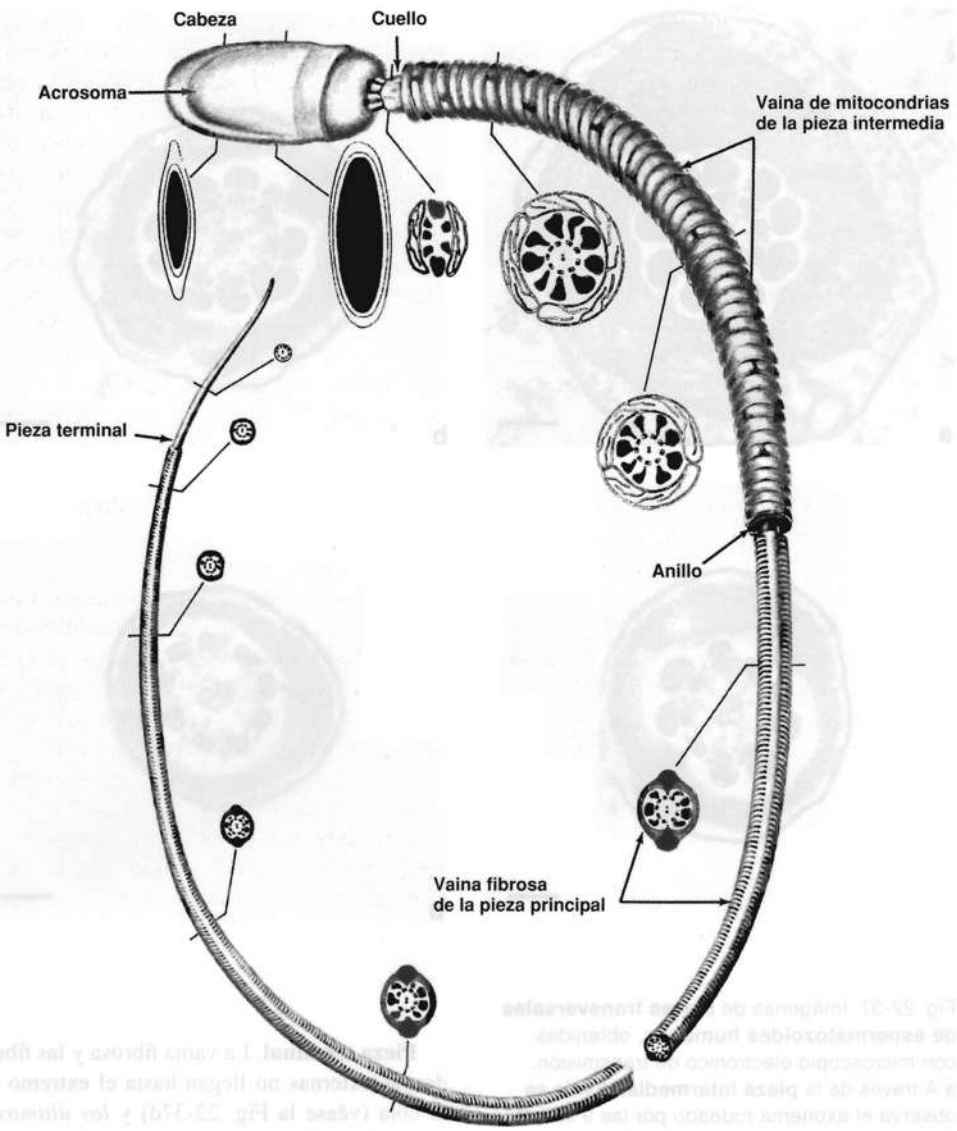


Fig. 22-36. Dibujo esquemático que muestra en tres dimensiones las **características ultraestructurales de un espermatozoide**. Nótese que no se ha dibujado el plasmalema de la cola. (Según Fawcett).

axonema (Figs. 22-37 y 22-38). A diferencia de la disposición correspondiente en los cilios, en la cola del espermatozoide también aparecen nueve **fibras densas externas** unidas en la parte anterior con las columnas segmentadas del cuello. Las fibras densas externas acompañan exactamente los correspondientes túbulos dobles del axonema. Se cree que la función de las fibras densas externas es conferir rigidez, dado que no contienen actina, tubulina ni proteínas motoras (dineína, cinesina). *El axonema es la base estructural de la movilidad de la cola*. En la pieza intermedia, el axonema y las fibras densas externas están rodeadas por una *vaina espiral de mitocondrias* de 5 µm de largo (Figs. 22-37a y 22-38), que proporciona la energía para los movimientos del espermatozoide. La pieza intermedia termina en un **anillo** electrodenso al que se fija el plasmalema.

Pieza principal. Mide unos 45 µm de largo y contiene una **vaina fibrosa** compuesta por una *columna longitudinal dorsal y otra ventral unidas entre sí mediante costillas circunferenciales de disposición regular* (véanse las Figs. 22-37b y 22-38). Dos de las fibras densas externas (números 3 y 8) se extienden sólo un corto trayecto dentro de la pieza principal, por lo que las columnas dorsal y ventral, con el borde dirigido hacia adentro, toman su lugar y se fijan al túbulo doble correspondiente (3 y 8) del axonema (véanse las Figs. 22-37c y 22-38). *Un plano trazado a través de las columnas longitudinales de la vaina fibrosa divide la cola del espermatozoide en forma asimétrica, lo cual parece que tiene importancia para el carácter ondulatorio de los movimientos de la cola del espermatozoide* (como el nadar de un pez). Los movimientos son causados por

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

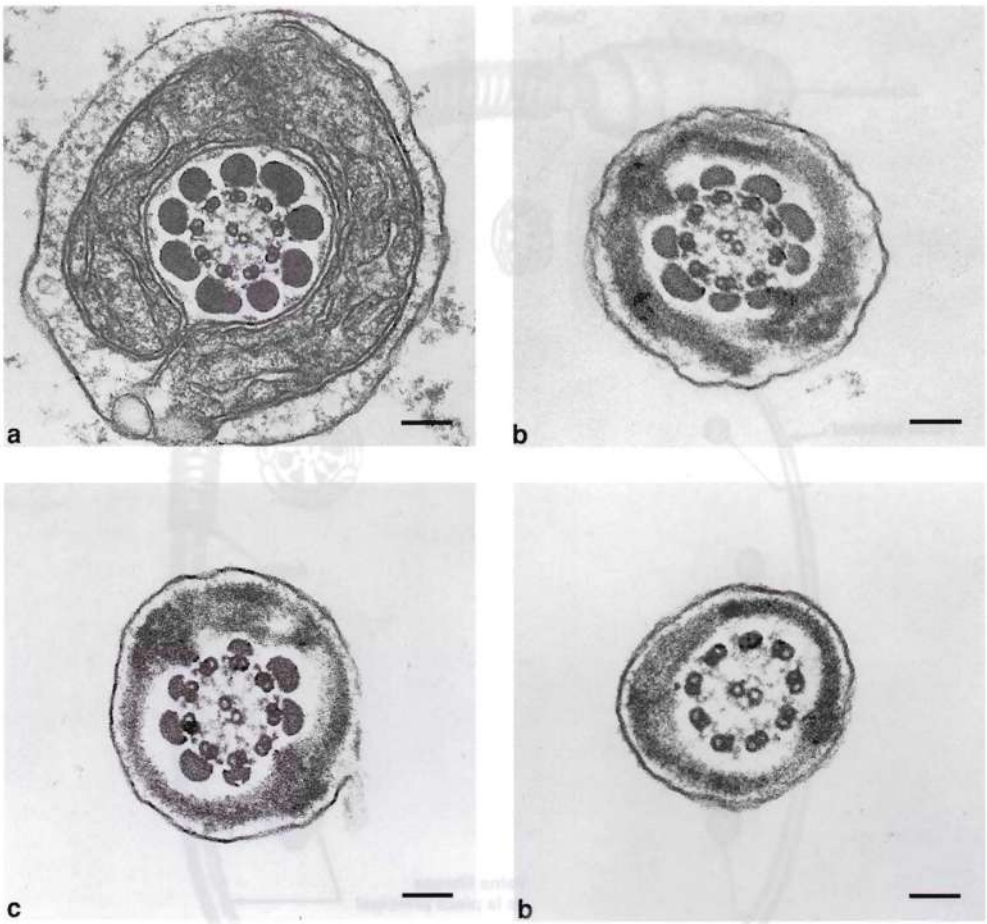


Fig. 22-37. Imágenes de **cortes transversales de espermatozoides humanos**, obtenidas con microscopio electrónico de transmisión. **a** A través de la **pieza intermedia**, donde se observa el axonema rodeado por las 9 fibras densas externas, a su vez rodeadas por la vaina de mitocondrias. **b** A través de la **primera parte de la pieza principal**, donde la vaina de mitocondrias es reemplazada por la vaina fibrosa. **c** A través de la **pieza principal**, después de que las fibras densas externas número 3 y 8 han desaparecido. **d** A través de la **última parte de la pieza principal**. Las fibras densas externas han desaparecido todas, y el axonema está rodeado directamente por la vaina fibrosa. Todos ×70.000. Barra: 100 nm. (Cedido por H. Pedersen).

un *mecanismo de deslizamiento* similar al de los cilios (véase también el Capítulo 6, pág. 182). En el **síndrome de Kartagener** (véase el Recuadro clínico, pág. 183), faltan los brazos de dineína del axonema, por lo que los espermatozoides son inmóviles. Mediante los movimientos de la cola, el espermatozoide es capaz de desplazarse a 1-3 mm por minuto.

Pieza terminal. La vaina fibrosa y las fibras densas externas no llegan hasta el extremo de la cola (véase la Fig. 22-37d) y *los últimos 5 µm de la cola* sólo consisten en el axonema, algo de citoplasma y el plasmalema (véase la Fig. 22-36).

Se denomina **espermiogénesis** a la *diferenciación de una espermátide recién formada a espermatozoide*. El proceso es muy complejo y numerosos detalles se describen en la bibliografía. Aquí se verán sólo los rasgos fundamentales.

Las primeras modificaciones se observan en el *aparato de Golgi*, cuyas vesículas se fusionan para formar una única **vesícula acrosómica** que contiene un único **gránulo acrosómico** grande (Fig. 22-39). La vesícula acrosómica se ubica cerca del nucleolema y demarca así el futuro extremo anterior del espermatozoide. La vesícula acrosómica aumenta su superficie de contacto con el núcleo y, al mismo tiempo, se aplana hasta formar el acrosoma sobre los 2/3 anteriores del núcleo. Mientras tanto, *los centríolos migran hacia la parte periférica de la célula, sobre la*

BOOK´S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

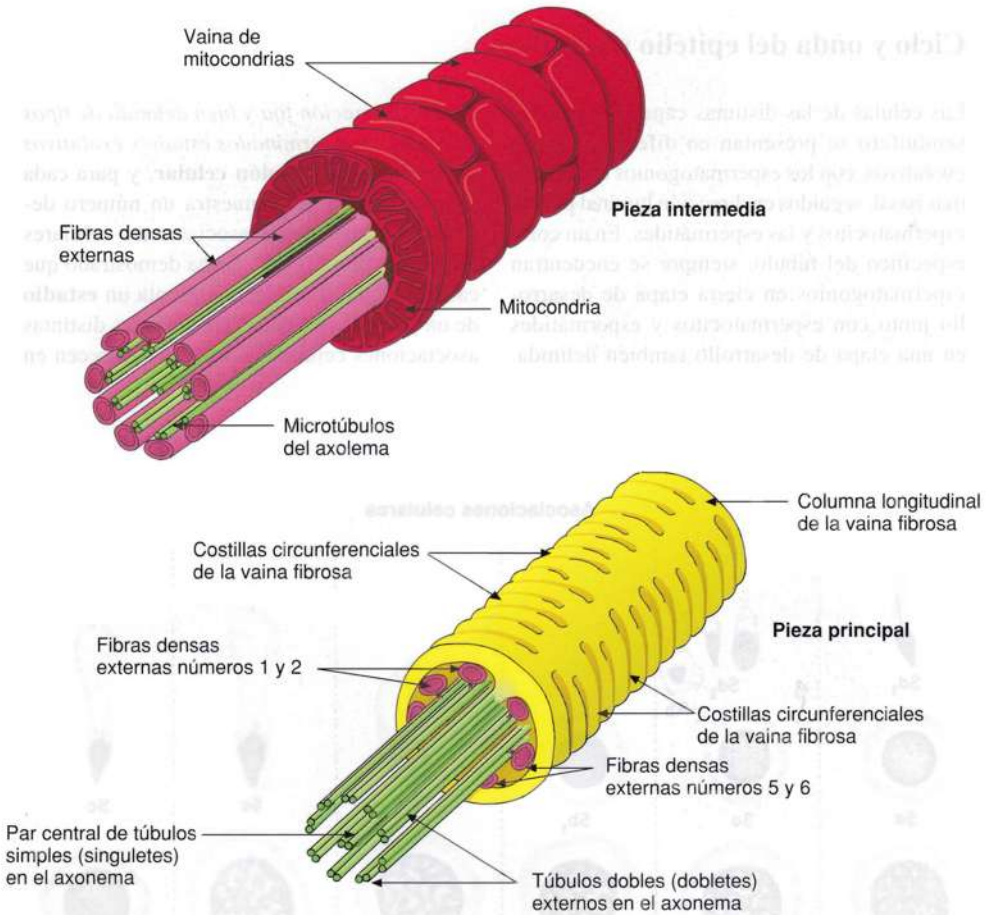

Vaina de mitocondrias
Pieza intermedia
Fibras densas externas
Mitocondria
Microtúbulos del axolema
Columna longitudinal de la vaina fibrosa
Costillas circunferenciales de la vaina fibrosa
Pieza principal
Fibras densas externas números 1 y 2
Costillas circunferenciales de la vaina fibrosa
Fibras densas externas números 5 y 6
Par central de túbulos simples (singuletes) en el axonema
Túbulos dobles (dobletes) externos en el axonema

Fig. 22-38. Dibujos esquemáticos que muestran en tres dimensiones las **características ultraestructurales de las piezas intermedia y principal de un espermatozoide humano**. Nótese que no se dibujó el plasmalema. (Según Pedersen y Fawcett).

cara opuesta del acrosoma, el futuro extremo distal. El axonema se forma a partir del centríolo distal de orientación perpendicular a la superficie celular. Entonces, los centríolos vuelven a migrar hacia el polo posterior del núcleo, al que se fija el centríolo proximal.

En relación con el centríolo distal se forma un *anillo* que más tarde migra hacia el extremo distal de la pieza intermedia.

Durante la espermiogénesis, los gránulos de cromatina del núcleo se tornan más gruesos, aumentan de tamaño y, por último, se fusionan para formar una masa densa y homogénea. También se prolonga el núcleo, que adopta la característica forma de pera.

En la cola *gradualmente se forman las nueve columnas segmentadas de la pieza del cuello* que se comunican con el núcleo por la parte

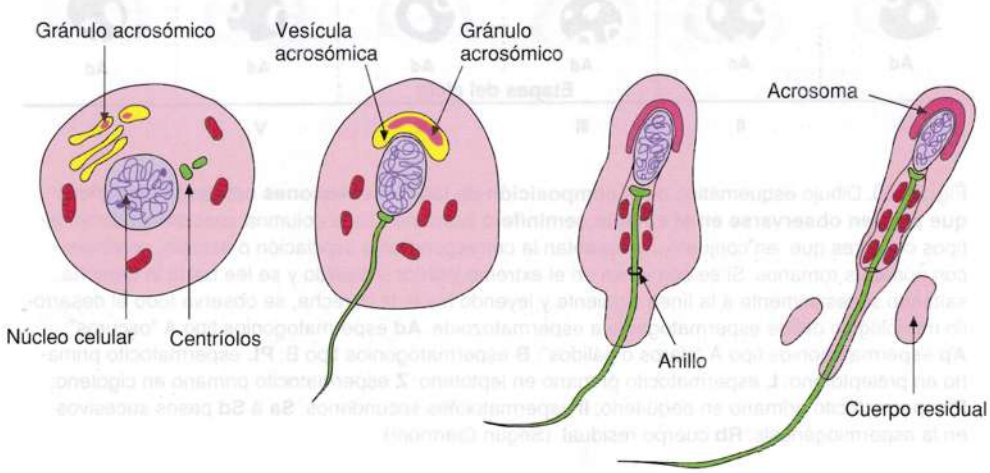


Fig. 22-39. Dibujo esquemático de la **espermiogénesis** (véase el texto para los detalles).

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

Ciclo y onda del epitelio seminífero

Las células de las distintas capas del epitelio seminífero se presentan en diferentes pasos evolutivos, con los espermatogonios en la parte más basal, seguidos en dirección luminal por los espermatocitos y las espermátides. En un corte específico del túbulo, siempre se encuentran espermatogonios en cierta etapa de desarrollo junto con espermatocitos y espermátides en una etapa de desarrollo también definida. Esta *organización fija y bien definida de tipos celulares en determinados estadios evolutivos* se denomina **asociación celular**, y para cada especie animal se demuestra un número definido y constante de asociaciones celulares diferentes (Fig. 22-40). Se ha demostrado que cada asociación celular representa un **estadio** de un proceso cíclico, y que todas las distintas asociaciones celulares o estadios aparecen en

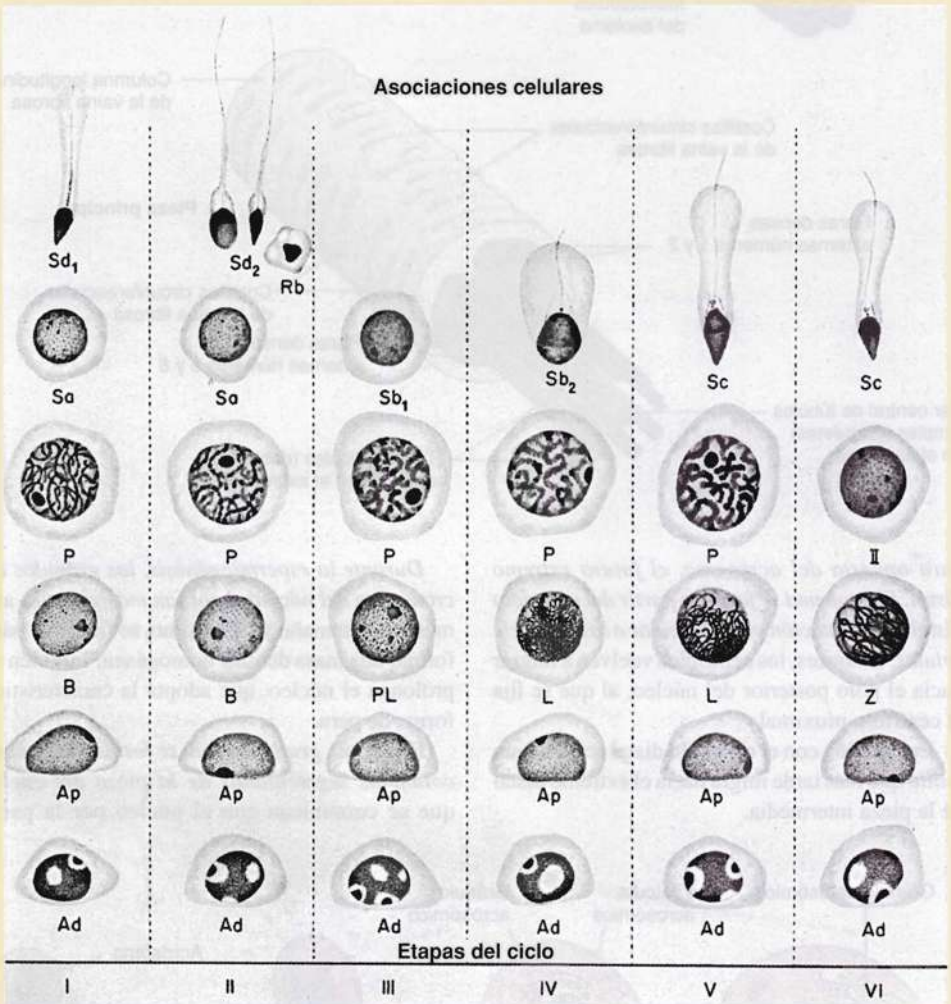


Fig. 22-40. Dibujo esquemático de la **composición de las 6 asociaciones celulares (estadios) que pueden observarse en el epitelio seminífero humano**. Cada columna consiste en distintos tipos celulares que, en conjunto, representan la correspondiente asociación o estadio, nominada con números romanos. Si se comienza en el extremo inferior izquierdo y se lee hacia la derecha, saltando sucesivamente a la línea siguiente y leyendo hacia la derecha, se observa todo el desarrollo morfológico desde espermatogonio a espermatozoide. **Ad** espermatogonios tipo A "oscuros"; **Ap** espermatogonios tipo A "claros o pálidos"; **B** espermatogonios tipo B; **PL** espermatocito primario en preleptoteno; **L** espermatocito primario en leptoteno; **Z** espermatocito primario en cigoteno; **P** espermatocito primario en paquiteno; **II** espermatocitos secundarios; **Sa** a **Sd** pasos sucesivos en la espermiogénesis; **Rb** cuerpo residual. (Según Clermont).

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

determinada secuencia en un corte transversal del túbulo. En consecuencia, el **ciclo del epitelio seminífero** es un concepto histológico que designa la *serie completa de asociaciones celulares que se continúan unas con otras en un sitio determinado de un túbulo*. Los estadios se designan con números romanos y *en el hombre hay seis*. La duración de un ciclo es constante para cada especie animal.

En ratones y muchos otros mamíferos, cada estadio se extiende en una porción determinada del túbulo, a menudo milimétrica, denominada **segmento**. Así, un segmento contiene en toda su extensión y en toda la circunferencia de la luz esa única asociación celular, característica para ese estadio. Cada segmento limita con un segmento de número de estadio más alto y más bajo, y *toda la hilera de segmentos, con todas las distintas asociaciones celulares o estadios en orden numérico,* se denomina **onda del epitelio seminífero**.

La principal *diferencia entre un ciclo y una onda* del epitelio seminífero se comprende mejor al pensar en una cinta de película con por ejemplo 14 fotogramas individuales diferentes (estadios), donde durante un período determinado se ve pasar la secuencia de 14 fotogramas por un punto definido (un ciclo), o a un tiempo se ve la cinta con los 14 fotogramas juntos en su longitud total (una onda).

Como ya se mencionó, en el hombre existen seis estadios, pero en un corte transversal determinado de un túbulo las asociaciones celulares ocupan sólo pequeñas zonas cuneiformes del epitelio tubular. Así, en el mismo corte transversal es posible ver tres estadios o más. En consecuencia, en el hombre no existen ondas del epitelio seminífero.

proximal y, por la distal, con las *nueve fibras densas externas* que aparecen alrededor del axonema.

Las mitocondrias se unen en una espiral alrededor de la primera parte de la cola en la forma de la vaina mitocondrial de la pieza intermedia. En la parte distal al anillo, se forman las costillas circunferenciales, que rodean la pieza principal como la *vaina fibrosa*.

Cerca del final de la diferenciación, el citoplasma excedente se libera como **cuerpo residual**, que es *fagocitado por las células de Sertoli*.

Duración de la espermatogénesis

En el hombre, *se calcula que la espermatogénesis dura 74 días* dado que se extiende durante 4 ciclos (véase el Recuadro), cada uno de 16 días de duración. No se conoce la reproducción de los espermatogonios lo suficiente para determinar con exactitud la duración de la espermatogénesis, pero se calcula unos 10 días más que los 4 × 16 días.

Tejido intersticial

En el tejido intersticial ubicado entre los túbulos seminíferos se encuentran las **células intersticiales** o **células de Leydig**, que *representan la parte endocrina del testículo, dado que sintetizan y secretan la hormona masculina testosterona.* Las células de Leydig se encuentran en grupos pequeños muy irrigados por capilares (Fig. 22-41). Son grandes células poligonales y tienen un gran núcleo redondo, a menudo de ubicación excéntrica. *El citoplasma es muy acidófilo* y suele contener vacuolas claras como consecuencia de los lípidos extraídos. En el citoplasma de *células humanas,* también se encuentran largos **cristales de Reinke**, que se tiñen mal en los preparados comunes pero se detectan con tinciones especiales. Aparecen después de la pubertad y su número aumenta con la edad, pero se *desconoce su importancia.*

Con microscopia electrónica, se observa un *retículo endoplasmático liso muy desarrollado y mitocondrias con abundantes estructuras tubulares en la membrana interna en lugar de crestas*

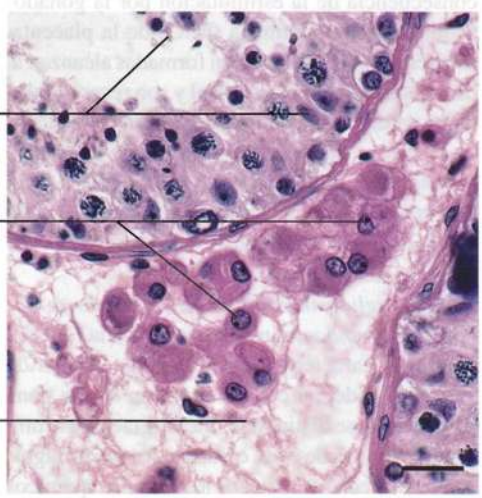


Fig. 22-41. Imagen con microscopio óptico de **células de Leydig** en el tejido intersticial testicular. Corte teñido con hematoxilina-eosina. ×440. Barra: 20 µm.

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

laminares, como es característico de las células productoras de esteroides (Fig. 22-42).

La **testosterona** es el andrógeno más potente y la verdadera hormona sexual masculina. *La forma activa de la hormona es la* **dihidrotestosterona**, y la especial sensibilidad de ciertos tejidos para la testosterona (p. ej., los de los órganos genitales) se debe a que estas células tienen capacidad para captar testosterona y reducirla a dihidrotestosterona en reacción catalizada por la enzima **5-α-reductasa**. A continuación, la dihidrotestosterona se une con el receptor nuclear de esteroides, a través del cual se produce el efecto de la hormona. También se producen pequeñas cantidades de testosterona en las suprarrenales y en los ovarios, pero la mayor parte proviene del testículo.

La testosterona (y otros andrógenos) *estimulan los túbulos seminíferos y todos los demás órganos genitales masculinos* (véase más adelante). La hormona también es responsable del desarrollo de los *caracteres sexuales secundarios extragenitales* (vello masculino y crecimiento de la barba, voz grave, mayor masa muscular, etc.). La cercanía entre las células de Leydig y los túbulos tiene importancia para alcanzar las elevadas concentraciones de testosterona en los túbulos. Por lo tanto, la estimulación de la testosterona sobre las células de Sertoli y la espermatogénesis es de naturaleza paracrina. Las células de Leydig liberan testosterona al líquido intersticial, muy abundante en los testículos. En relación con el transporte de espermatozoides desde los túbulos seminíferos, se transfieren grandes cantidades de líquido desde el intersticio hacia los túbulos (véase la pág. 625), pues, debido a los contactos oclusivos correspondientes a la barrera hematotesticular, las células de Sertoli pueden crear gradientes osmóticos entre el intersticio y el compartimiento adluminal. En consecuencia, el epitelio tubular queda expuesto a la acción directa de elevadas concentraciones de testosterona; a esto se agrega que la proteína fijadora de andrógenos secretada por las células de Sertoli retiene la testostereona en el epitelio tubular (aunque, como se mencionó antes, la principal función de la proteína fijadora de andrógenos es hiporregular la concentración de testosterona en los casos de exceso de hormona).

La **LH** *estimula el desarrollo de las células de Leydig, y la producción y secreción de testosterona.* La secreción de LH por la hipófisis es regulada por retrocontrol negativo por la concentración plasmática de testosterona.

Como se mencionó antes, la **FSH** tiene *efecto estimulante sobre las células de Sertoli y la espermatogénesis.* El desarrollo de espermatozoides maduros requiere la acción de FSH sobre el epitelio tubular, la estimulación de las células

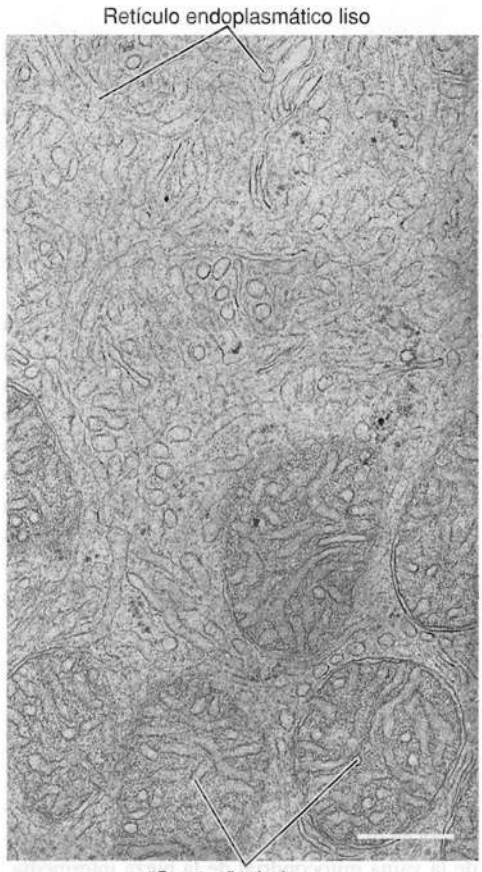


Fig. 22-42. Imagen de una parte de una **célula de Leydig del testículo**, obtenida con microscopio electrónico de transmisión. Nótese el retículo endoplasmático liso muy desarrollado y que las mitocondrias tienen prolongaciones tubulares (crestas tubulares) que parten de la membrana interna. ×13.000. Barra: 1 µm. (Cedido por H. Pedersen).

de Leydig por LH y la posterior estimulación del epitelio tubular por la testosterona producida por las células de Leydig. Como ya se mencionó, la secreción de FSH se regula por inhibición ejercida por la inhibina producida por las células de Sertoli.

Las células de Leydig se desarrollan a partir de células similares a los fibroblastos en el tejido conectivo intersticial estimuladas por LH. Las primeras células de Leydig se diferencian ya en la novena o décima semana del desarrollo como consecuencia de la estimulación por la gonadotrofina coriónica humana (hCG) de la placenta. Las células de Leydig recién formadas alcanzan la diferenciación citológica total y son responsables de la producción de andrógenos por el testículo fetal (véase la introducción de este capítulo). *Después del nacimiento, las células de Leydig sufren en pocas semanas una regresión al estadio celular similar a fibroblastos y permanecen así hasta la pubertad.*

En el tejido intersticial del testículo se encuentran abundantes macrófagos, con la especial ubicación característica cerca de las células de Leydig, donde, en correspondencia con la zona de contacto, se distinguen interdigitaciones entre las membranas de estas células y los macrófagos. Además, mediante métodos inmunohistoquímicos

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

Criptorquidia

Las células espermatogénicas son sensibles a muchas acciones. Tiene especial importancia la sensibilidad a las altas temperaturas. Los escasos grados menos de temperatura que se observan en el escroto respecto del abdomen son decisivos para la fertilidad. En condiciones normales, el testículo migra al escroto durante la vida intrauterina, en un proceso denominado descenso testicular, pero en el 1-2% de los neonatos este descenso es incompleto. La retención abdominal o **criptorquidia** (gr. *kryptos*, oculto) conduce a la atrofia de los túbulos seminíferos si el descenso no ocurre en forma espontánea o no se trata la patología. Para conservar la posibilidad de la espermatogénesis en años posteriores, es conveniente operar a los niños con criptorquidia antes del año de edad.

se demostró la presencia de componentes de membrana basal en la hendidura intercelular, por ejemplo, colágeno tipo IV y laminina. Al igual que otros macrófagos del organismo, los testiculares intervienen en la defensa inmunitaria del organismo, pero en experimentos con animales se obtuvieron evidencias que sugieren un efecto regulador por actividad paracrina sobre la secreción de testosterona por las células de Leydig.

En la **infancia**, el testículo sólo crece como el resto del organismo, y hasta los 6 años los túbulos seminíferos poseen características de cordones macizos, en los cuales únicamente se encuentran espermatogonios con ocasionales mitosis. También se observan células indiferenciadas, que más tarde maduran a células de Sertoli. Con el *inicio de la pubertad*, la estimulación de FSH y LH induce un notable aumento del diámetro tubular. Se distinguen células de Sertoli en el epitelio y comienzan a aparecer mitosis y meiosis y, por último, hay desarrollo de espermatozoides. Después de la maduración de los túbulos seminíferos, surgen las células de Leydig por diferenciación de las células del intersticio similares a fibroblastos. La secreción de testosterona por las células de Leydig induce el crecimiento de los genitales y el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios extragenitales relacionados con la pubertad.

Sistema de conductos de transporte de los espermatozoides

Desde los túbulos seminíferos hasta la uretra, se pasa primero por los **túbulos rectos** que desembocan en la **red testicular** (véase la Fig. 22-30). Desde allí parten numerosas vías, los **conductillos eferentes**, que abandonan el testículo y desembocan en una vía común, el **conducto del epidídimo**, de recorrido muy tortuoso y que atraviesa el epidídimo y se continúa en el **conducto deferente**, el cual se extiende hasta la *próstata*. Allí se une con el conducto excretor de la *vesícula seminal* para formar el **conducto eyaculador**, que atraviesa la próstata y desemboca en la uretra prostática.

Túbulos rectos y red testicular

Cerca del mediastino testicular, cada túbulo seminífero se continúa en un túbulo recto, un *corto segmento terminal donde el epitelio está compuesto sólo por células de Sertoli*. En la transición a **túbulo recto**, se estrecha la luz y *el epitelio se convierte ensimple cilíndrico bajo* (Fig. 22-43). El túbulo recto es muy corto y se continúa con la red testicular, compuesta por un laberinto de canales anastomosados ubicados en el mediastino testicular. Los conductos están revestidos por *epitelio de simple cúbico a plano* (Fig. 22-43).

Se cree que el transporte de los espermatozoides desde los túbulos seminíferos hasta el conducto del epidídimo tiene lugar por flujo de líquido. Los espermatozoides recién muestran movimiento independiente cuando han atravesado la mayor parte del conducto del epidídimo. Como se mencionó, se transportan grandes cantidades de líquido desde el tejido intersticial testicular a los túbulos seminíferos. Este líquido fluye hacia los conductillos eferentes y el conducto del epidídimo, donde es reabsorbido, y los espermatozoides liberados aún inmóviles siguen el flujo de la corriente hacia el conducto del epidídimo. Es posible que las células mioides que rodean los túbulos seminíferos y la delgada capa de células musculares lisas de los conductillos eferentes contribuyan también al transporte, que además es asistido por los cilios de los conductillos eferentes. Al transporte efectivo se debe que rara vez se encuentren cantidades importantes de espermatozoides en el sistema de conductos proximales al conducto del epidídimo.

Conductillos eferentes

La red testicular se continúa en los conductillos eferentes que, en número de 10-15, parten

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

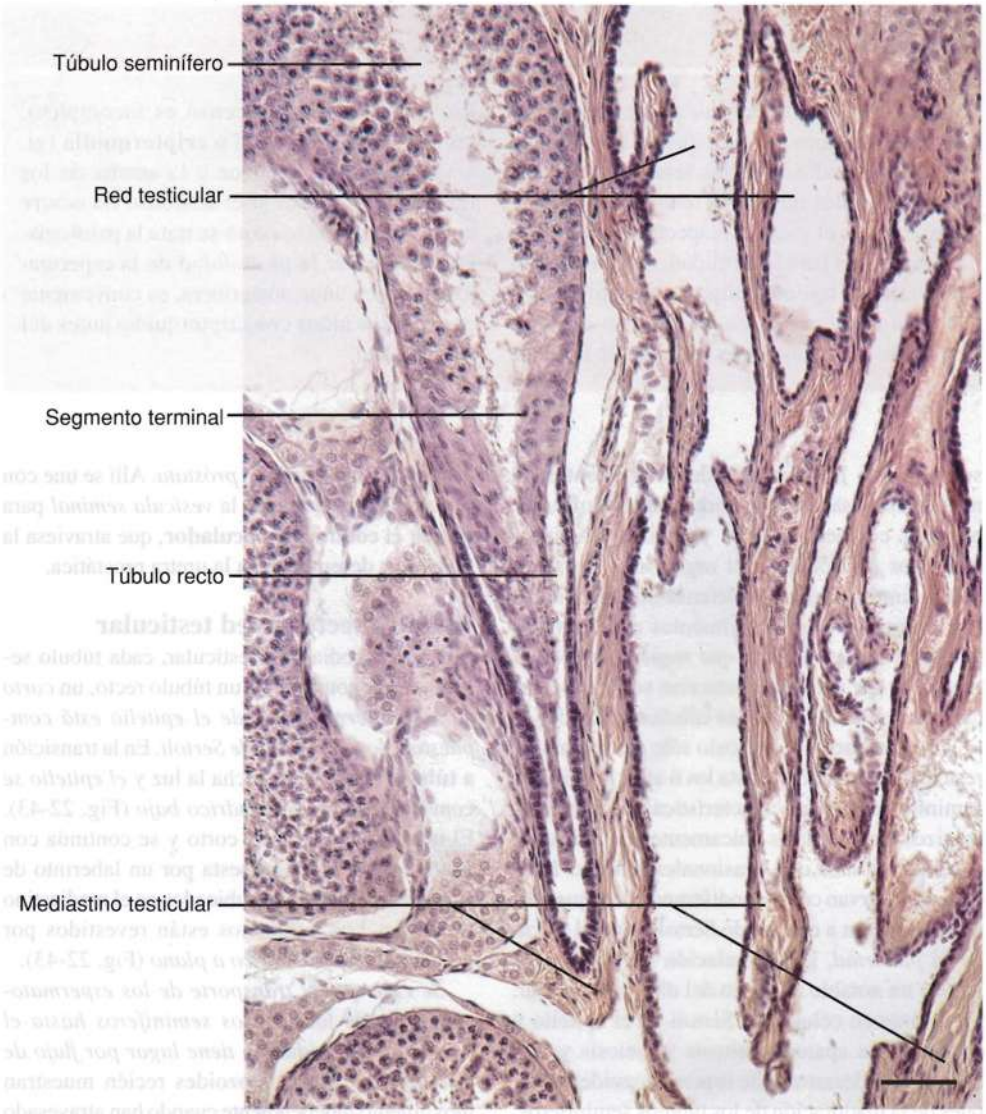


Fig. 22-43. Imagen con microscopio óptico de la **transición de un túbulo seminífero a un túbulo recto**. Además, se observa una parte del **mediastino testicular**, con la **red testicular**. Corte teñido con hematoxilina-eosina. ×210. Barra: 50 µm.

de la porción superior posterior del testículo para atravesar la túnica albugínea (véase la Fig. 22-30). Ingresan en la cabeza del epidídimo y pronto su recorrido se hace tortuoso, por lo que cada conductillo eferente forma un pequeño **cono del epidídimo** o **cono eferente**. Cada cono tiene su base orientada hacia la superficie libre de la cabeza del epidídimo, mientras que el ápice se dirige hacia el mediastino testicular. *Junto con el tejido conectivo circundante y la primera porción del conducto del epidídimo, los conos eferentes conforman la cabeza del epidídimo.*

Los conductillos eferentes poseen un *epitelio característico, con un límite luminal semejante a una guirnalda* (Fig. 22-44). El epitelio es simple cilíndrico (Fig. 22-45) y se compone de grupos de células ciliadas alternadas con grupos de células absortivas.

Las **células ciliadas** no presentan características citológicas especiales. Los cilios baten en dirección del conducto del epidídimo y contribuyen al transporte de los espermatozoides aún inmóviles.

Las **células absortivas** poseen rasgos ultraestructurales que evidencian su función absortiva. La superficie luminal está recubierta por microvellosidades regulares y a menudo agrupadas. La membrana celular apical forma invaginaciones tubulares entre las microvellosidades, y el citoplasma apical contiene gran cantidad de vesículas de tamaño variable. Las invaginaciones tubulares y las vesículas contienen un material poco electrodenso y con frecuencia se comunican entre sí. Se cree que es una expresión de actividad endocítica, dado que muchos experimentos con inyección de partículas coloidales en la red testicular demostraron la captación de las partículas en el epitelio

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

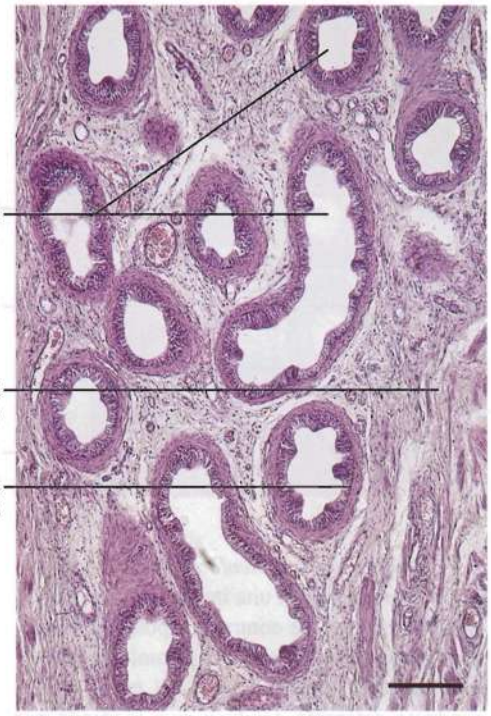


Fig. 22-44. Imagen con microscopio óptico de la **cabeza del epidídimo** que muestra numerosos **conductillos eferentes en corte transversal.** Nótese el característico límite ondulado del epitelio hacia la luz ("en forma de guirnalda"). Corte teñido con hematoxilina-eosina. ×110. Barra: 100 µm.

de los conductillos eferentes por endocitosis. *Las células absortivas eliminan cantidades importantes de líquido y sustancias particuladas de la luz.* El epitelio tiene una nítida membrana basal, alrededor de la cual se encuentra una fina capa de células musculares lisas en disposición circular.

Conducto del epidídimo

Todos los conductillos eferentes desembocan en el **conducto del epidídimo**, un tubo de unos 6 m de largo de recorrido muy tortuoso que, después de recibir las desembocaduras de los conductillos eferentes, continúa a través de todo el cuerpo y la cola del epidídimo para abrirse en el conducto deferente a nivel del polo testicular inferior (véase la Fig. 22-30).

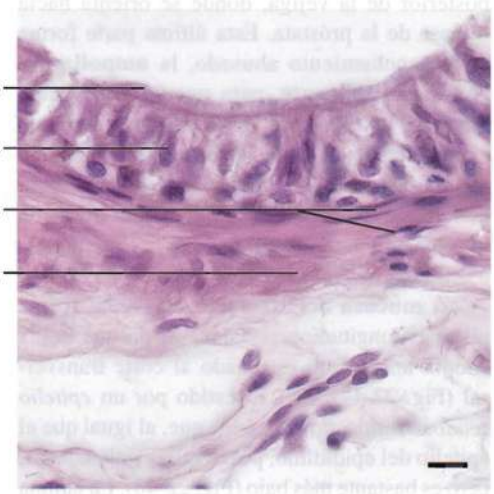


Fig. 22-45. Imagen con microscopio óptico de la **cabeza del epidídimo** que muestra la **mucosa de un conductillo eferente**. Corte teñido con hematoxilina-eosina. ×540. Barra: 10 µm.

El conducto del epidídimo está revestido por un epitelio seudoestratificado cilíndrico uniforme muy alto, compuesto por dos tipos celulares, *las células principales y las células basales* (Fig. 22-46).

Las **células principales** son muy altas en la parte de la cabeza, pero disminuyen gradualmente en altura hasta cilíndricas bajas en la cola del epidídimo. *En el examen microsópico electrónico en la superficie luminal se encuentran microvellosidades inmóviles muy largas* (en ocasiones denominadas estereocilios; véanse el Capítulo 6, pág. 180, y la Fig. 6-27). Entre los estereocilios, la membrana celular apical forma numerosas invaginaciones canaliculares, y en el citoplasma apical se observan abundantes vesículas de diversos tamaños. Al igual que las células absortivas de los conductillos eferentes, estas estructuras reflejan *las funciones absortivas del epitelio* más características de la primera parte del conducto del epidídimo (en la cabeza), denominada **segmento inicial**. Más del 90% del líquido que abandona los túbulos seminíferos se reabsorbe en los conductillos eferentes y el segmento inicial del conducto del epidídimo. La gran capacidad absortiva debe verse a la luz del desarrollo de los conductillos eferentes y el conducto del epidídimo a partir del mesonefros. Al igual que en los túbulos proximales renales, la absorción tiene lugar por bombeo activo de los iones sodio en la membrana celular basolateral, seguido de difusión facilitada desde la luz hacia las células del conducto y de captación osmótica de agua (véase también el Capítulo 20, pág. 546).

Las células principales poseen un retículo endoplasmático rugoso bien desarrollado en el citoplasma basal y un gran aparato de Golgi supranuclear. Las células *secretan glucoproteínas y glicerofosforilcolina*, que parecen ser de importancia para la maduración de los espermatozoides.

Las **células basales** son pequeñas y redondeadas o piramidales. Se encuentran en la parte basal del epitelio y se colorean muy poco. Con el microscopio electrónico, no se observan características especiales. Son células madre precursoras de las células principales.

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

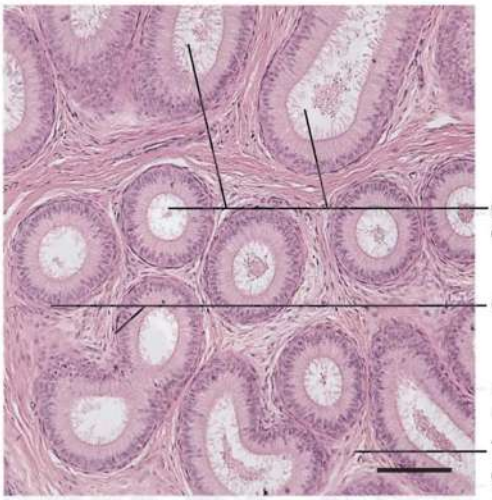


Fig. 22-46. Imagen con microscopio óptico de una sección de la **cabeza del epidídimo**. Se observan varios **cortes transversales del conducto**. Nótese el epitelio seudoestratificado muy alto con estereocilios. Corte teñido con hematoxilina-eosina. ×110. Barra: 100 µm.

El epitelio está rodeado por una delgada lámina propia y una capa de **células musculares lisas** *dispuestas en forma circular* (véase la Fig. 22-46). La capa muscular se torna cada vez más gruesa en dirección distal y aumenta el tamaño de las células musculares lisas. También se observa una capa longitudinal externa.

La capa muscular está rodeada por tejido conectivo laxo que contiene vasos sanguíneos y nervios.

El transporte de los espermatozoides tiene lugar en el segmento inicial de la cabeza y la primera parte del cuerpo o **segmento medio**, por contracciones peristálticas espontáneas de las células musculares lisas. El segmento medio es asiento de la *maduración* final de los espermatozoides. El epitelio de los conductillos eferentes y el conducto del epidídimo es estimulado por la testosterona en el líquido que fluye por ellos y la hormona también es importante para la maduración de los espermatozoides. La porción caudal del conducto del epidídimo o **segmento terminal** *es sitio de almacenamiento de los espermatozoides maduros*. En el hombre, el transporte entre los segmentos inicial y terminal del conducto del epidídimo dura alrededor de un día, mientras que el transporte a través del segmento terminal hasta la última parte dura otros cinco días. Aquí, la capacidad de almacenamiento es bastante limitada en el hombre, y los espermatozoides son eliminados constantemente por la orina si no son eyaculados (lat. *ex*, afuera; *jacere*, lanzar; eyaculación significa vaciamiento del semen).

Durante la maduración del epidídimo, los espermatozoides adquieren movilidad independiente y la capacidad de unirse a la zona pelúcida a través de receptores que se expresan sobre la parte del plasmalema que rodea el acrosoma. Al mismo tiempo, la unión con la zona pelúcida parece desencadenar la reacción acrosómica (véase la pág. 637).

Cabe mencionar la posibilidad de que los espermatozoides humanos sean fértiles ya desde su paso por el segmento inicial del conducto del epidídimo. Así, han nacido niños de embarazos en los que el hombre tenía anastomosis entre la cabeza del epidídimo y el conducto deferente.

Las fuertes *fibras musculares lisas del segmento terminal* presentan una importante inervación adrenérgica y no se contraen espontáneamente, sino *durante la estimulación sexual simultánea con intensas contracciones del músculo del conducto deferente, también muy inervado por fibras adrenérgicas*. De esta manera, se vacían los espermatozoides.

Conducto deferente

El **conducto deferente** (lat. *defero*, sacar) es la continuación del conducto del epidídimo. Extendido, es un tubo de unos 40 cm de largo, pero la primera parte es muy sinuosa (véase la Fig. 22-30). El conducto deferente transcurre hacia arriba, por el borde posterior del testículo, y continúa en el cordón espermático hasta el conducto inguinal (véase la Fig. 22-29). Se continúa en la cavidad de la pelvis hasta la pared posterior de la vejiga, donde se orienta hacia la base de la próstata. Esta última parte forma un ensanchamiento ahusado, la **ampolla del conducto deferente**, para por fin estrecharse hasta ser un tubo muy delgado que se une con el conducto excretor de la vesícula seminal para formar el **conducto eyaculador**, de unos 2 cm de largo, que transcurre en diagonal a través de la próstata y desemboca en la uretra prostática, a nivel del *colículo seminal*.

La **mucosa** del conducto deferente forma pliegues longitudinales bajos, por lo que la luz adopta un aspecto estrellado al corte transversal (Fig. 22-47). Está revestido por un *epitelio seudoestratificado cilíndrico* que, al igual que el epitelio del epidídimo, posee microvellosidades, pero es bastante más bajo (Fig. 22-48). La lámina propia es muy delgada.

La **capa muscular** es muy gruesa, de hasta 1,5 mm de espesor. La mayor parte está compuesta por una gruesa capa circular rodeada por

booksmedicos.org

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

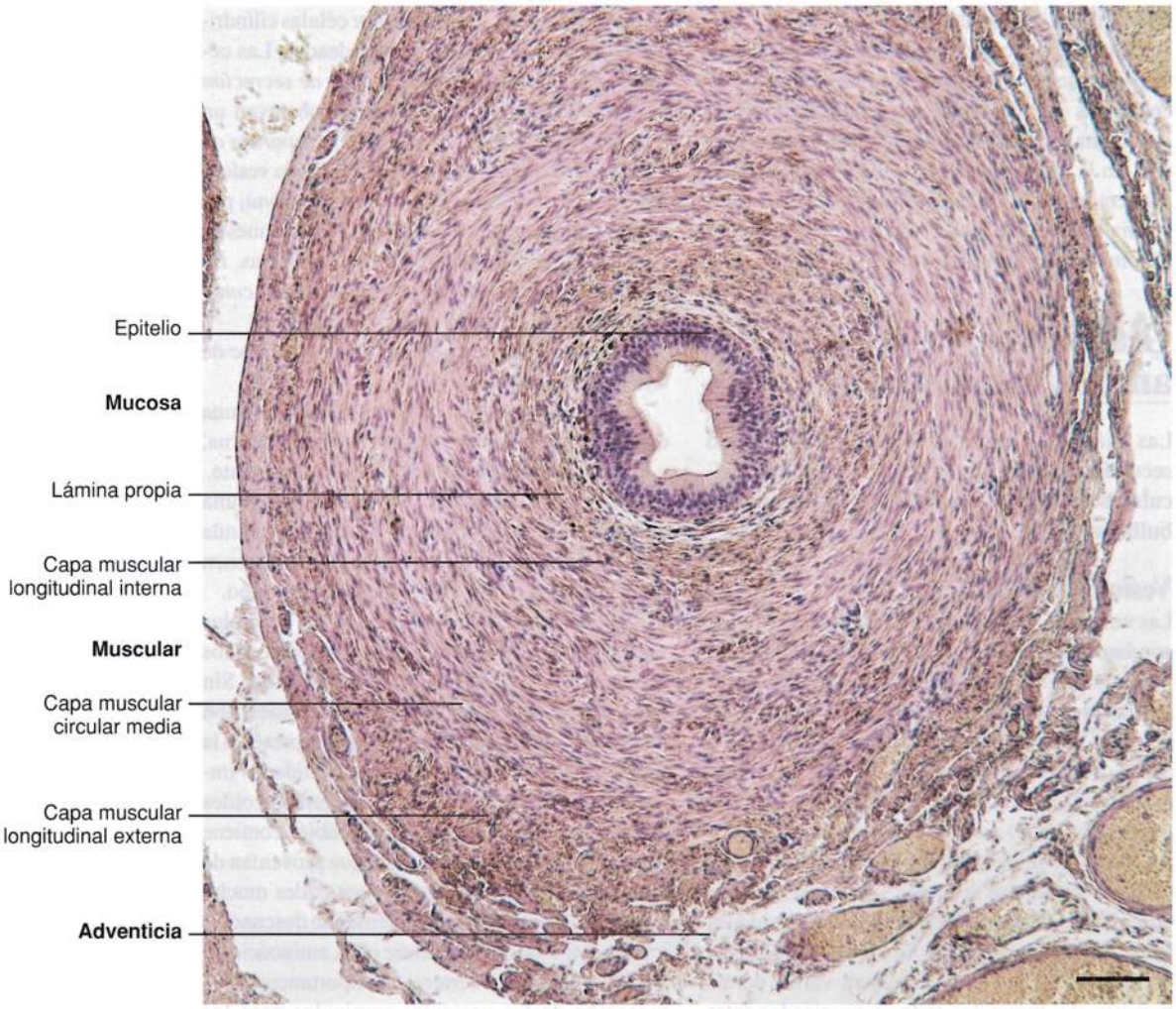


Fig. 22-47. Imagen con microscopio óptico de un **corte transversal del conducto deferente**. Nótese la muy gruesa capa muscular. Corte teñido con hematoxilina-eosina. ×100. Barra: 100 µm.

capas interna y externa longitudinales muy finas. La capa muscular gruesa confiere al conducto deferente una *consistencia firme*, por lo que es fácil de palpar en el cordón espermático.

La **adventicia** se compone de tejido conectivo bastante denso justo por fuera de la capa muscular, que se transforma en tejido conectivo laxo continuo con el tejido conectivo circundante.

Durante la estimulación sexual, las contracciones peristálticas de la fuerte musculatura del conducto deferente transportan los espermatozoides desde el segmento terminal del conducto del epidídimo hasta la ampolla, y la contracción muscular en este sitio los vacía a la uretra durante la eyaculación a través del conducto eyaculador.

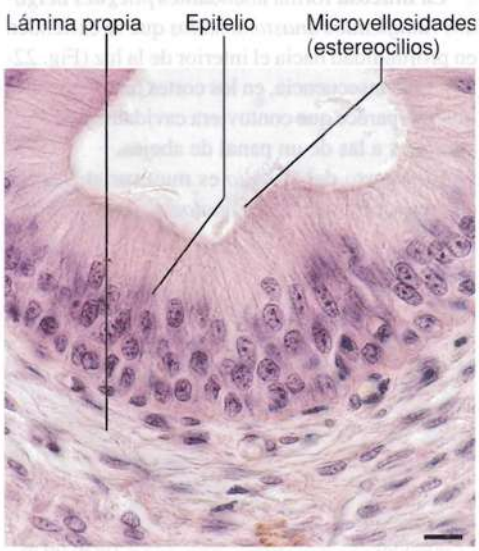


Fig. 22-48. Imagen con microscopio óptico de una parte de un **corte transversal de un conducto deferente** que muestra la **mucosa**. Corte teñido con hematoxilina-eosina. ×540. Barra: 10 µm.

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

Conducto eyaculador

El conducto eyaculador tiene una **mucosa** muy delgada que forma numerosos pliegues finos. El epitelio es simple cilíndrico o seudoestratificado. La lámina propia posee abundantes fibras elásticas. En la **capa muscular**, sólo se detecta en la primera porción. En la parte siguiente, la lámina propia está rodeada directamente por el tejido fibromuscular prostático.

Glándulas sexuales anexas masculinas

Las glándulas sexuales anexas, accesorias o secundarias masculinas comprenden las **vesículas seminales**, la **próstata** y las **glándulas bulbouretrales**.

Vesículas seminales

Las **vesículas seminales** se desarrollan a partir del conducto deferente y, en esencia, tienen *estructura similar a la de la ampolla de este conducto*. Forman dos cuerpos de unos 4 cm de largo y 2 cm de ancho que se afinan hacia abajo, donde se unen con el conducto deferente (Fig. 22-49). *La vesícula seminal es un tubo con sinuosidades y pliegues unidos por tejido conectivo interpuesto*. Cuando se separa el tejido conectivo por disección, la vesícula seminal se desdobla y queda un tubo de unos 15 cm de largo. Debido a las sinuosidades y los pliegues, los cortes histológicos a través del órgano no disecado muestran varios cortes transversales luminales, todos comunicados entre sí en el órgano intacto.

La **mucosa** forma abundantes *pliegues delgados ramificados anastomosados* que se extienden en profundidad hacia el interior de la luz (Fig. 22-50). En consecuencia, en los cortes histológicos la mucosa parece que contuviera cavidades aisladas, similares a las de un panal de abejas.

El aspecto del *epitelio* es muy variable, pero con mayor frecuencia es *seudoestratificado cilíndrico* (Fig. 22-51), compuesto por células cilíndricas bajas y células basales redondeadas. Las células epiteliales contienen *gránulos de secreción* y, con microscopia electrónica, se observan *un retículo endoplasmático rugoso y un aparato de Golgi bien desarrollados*. El epitelio de la vesícula seminal *es estimulado por la testosterona*, por lo que recién en la pubertad la glándula muestra maduración y actividad secretora completas. *En los cortes histológicos, la secreción aparece como masas luminales intensamente eosinófilas.*

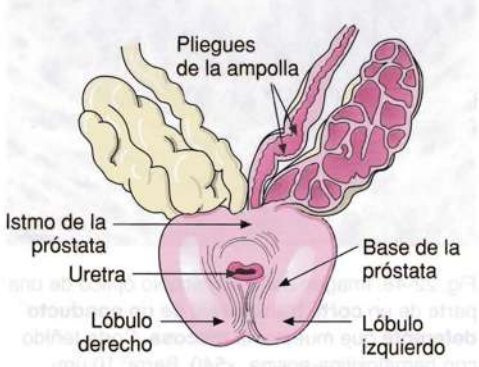
La *lámina propia* es delgada y se compone de tejido conectivo laxo.

La **capa muscular** está conformada por una capa circular interna y otra longitudinal externa, y es más delgada que la del conducto deferente.

En la parte más externa, se encuentra una **adventicia** de tejido conectivo que se continúa con las masas de tejido conectivo que mantienen unidas las partes sinuosas y plegadas del tubo.

Al principio se consideraba a las vesículas seminales como sitio de almacenamiento de los espermatozoides, de allí su denominación. Sin embargo, nunca contienen espermatozoides. Son glándulas cuya **secreción** es espesa y representa la mayor parte del semen. Contiene cantidades importantes de **fructuosa**, que los espermatozoides utilizan como fuente de energía. También contiene **prostaglandinas** (antes se creía que provenían de la próstata, que las secreta en cantidades mucho menores), cuya función en el semen se desconoce, y varias otras sustancias, entre ellas aminoácidos. No se conoce con certeza la importancia de la secreción de las vesículas seminales para los espermatozoides humanos, dado que el producto se secreta recién después del pasaje de los espermatozoides y se mezcla muy poco con ellos.

Aunque escaso, en la medicina legal tiene gran importancia el contenido de **flavinas** en la secreción de las vesículas seminales. Son pigmentos amarillos que dan *intensa fluorescencia con la luz ultravioleta*, condición importante para *determinar la presencia de manchas de semen.*



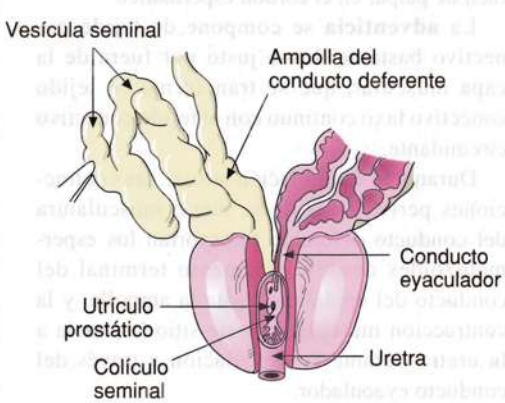


Fig. 22-49. Dibujos de la **próstata, las vesículas seminales y el conducto eyaculador** vistos desde **adelante** y desde **arriba, respectivamente**. (Según Callander en Anson y Maddock, dibujado según Spalteholz).

BOOK´S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

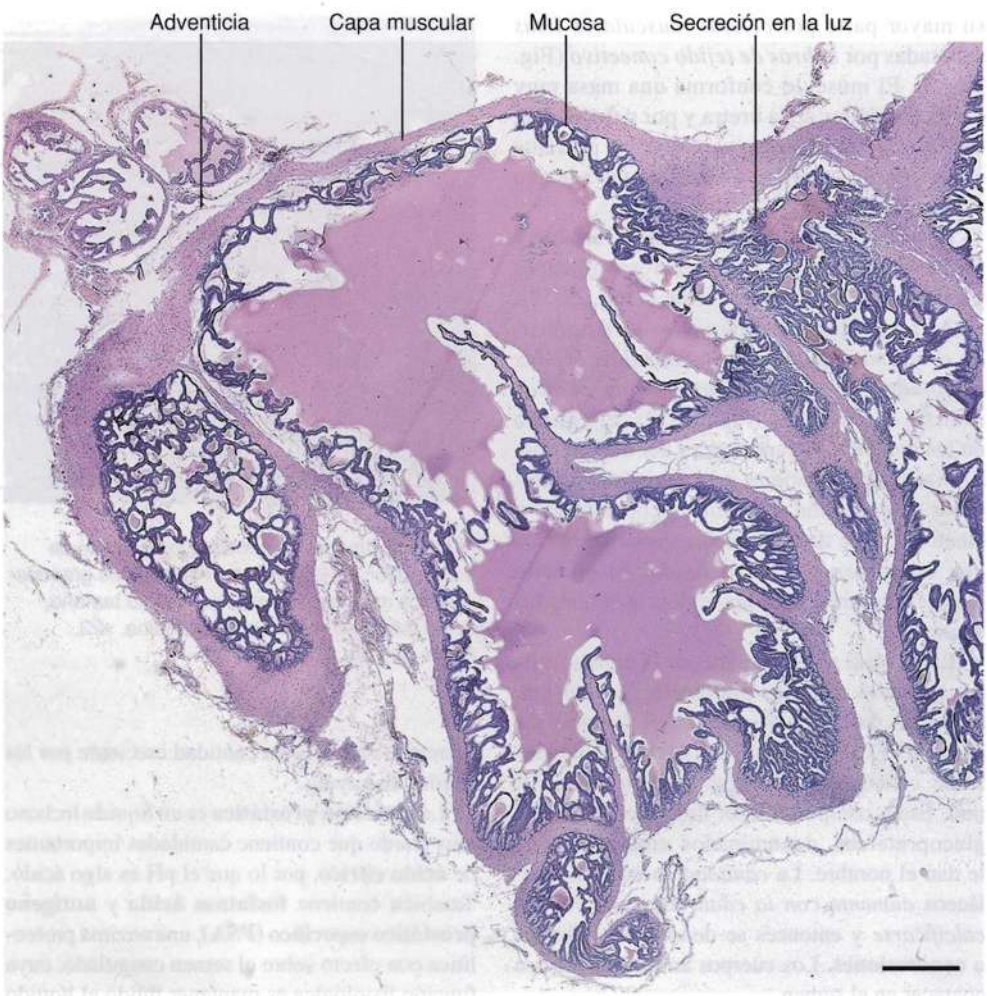


Fig. 22-50. Imagen con microscopio óptico de una parte de la **vesícula seminal**. Nótense la mucosa muy plegada y las abundantes luces aparentemente aisladas que en realidad pertenecen todas a un tubo continuo. Corte teñido con hematoxilina-eosina. ×23. Barra: 500 µm.

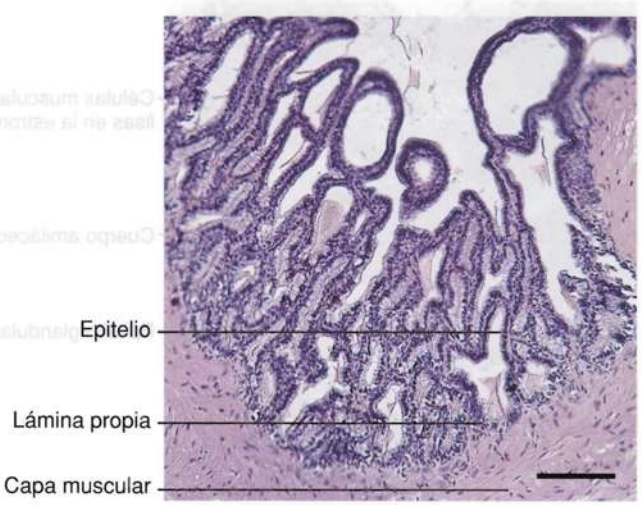


Fig. 22-51. Imagen con microscopio óptico de una sección de la **vesícula seminal** que muestra la **mucosa**. Corte teñido con hematoxilina-eosina. ×110. Barra: 100 µm.

El vaciamiento de la secreción ocurre durante la eyaculación al contraerse el músculo liso de la pared, y la secreción representa la última parte del semen eyaculado.

Próstata

La **próstata** (gr. *prostatas*, quien está delante; los griegos daban esta denominación a las vesículas seminales, que aparecen antes que la próstata en la vía espermática) es la glándula sexual accesoria más grande del hombre. Mide unos 2 × 3 × 4 cm de espesor, largo y ancho, y pesa alrededor de 20 g. La próstata rodea la *primera porción de la uretra* y la parte posterior es recorrida por los dos conductos eyaculadores (Figs. 22-29 y 22-49).

Desde el punto de vista histológico, la próstata se compone de unas 40 glándulas tubuloalveolares que se vacían en unos 20 conductos excretores independientes, los cuales a su vez desembocan en la uretra, a ambos lados del colículo seminal. Las glándulas están incluidas en una **estroma** compuesta en

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

su mayor parte por *células musculares lisas* separadas por *hebras de tejido conectivo* (Fig. 22-52). El músculo conforma una masa muy densa alrededor de la uretra y por debajo de la **cápsula**, que es delgada pero fuerte y presenta características similares a la estroma, a la que está muy unida.

Los alvéolos tienen tamaño muy variable y forma muy irregular, con numerosos pliegues y evaginaciones en la luz (véase la Fig. 22-52). Están revestidos por un *epitelio biestratificado conformado por una capa basal de células aplanadas y una capa luminal de células cúbicas a cilíndricas* (Fig. 22-53). El epitelio de los conductos excretores es del mismo tipo. El citoplasma contiene gran cantidad de gránulos de secreción. Con microscopia óptica y electrónica, se distinguen *lisosomas dispersos que contienen fosfatasa ácida*. El epitelio también contiene células endocrinas aisladas dispersas.

La próstata se caracteriza por la presencia de los llamados **cuerpos amiláceos** (gr. *amylon*, almidón) redondos y eosinófilos (véanse las Figs. 22-52 y 22-53) en los alvéolos. Poseen zonas concéntricas y llegan a medir más de 1 mm. Están compuestos por depósitos de ciertas glucoproteínas, denominados **amiloides**, que le dan el nombre. La *cantidad* de cuerpos amiláceos *aumenta con la edad*. También *pueden calcificarse* y entonces se denominan **cálculos** o **concreciones**. Los cuerpos amiláceos pueden aparecer en el semen.

El epitelio descansa sobre una delgada *lámina propia* que se continúa en la estroma circundante.

Desde el punto de vista de la anatomía macroscópica, la próstata se divide en lóbulos, pero por la histología y la clínica se distinguen *tres zonas concéntricas* que rodean en parte la uretra prostática (Fig. 22-54). La **zona periuretral** contiene las *glándulas mucosas*, que se extienden hacia el interior del tejido conectivo y el músculo que rodea la uretra y sólo se encuentran por encima del colículo seminal. La **zona central** contiene las *glándulas submucosas*, mientras que la **zona periférica** es de mayor tamaño y contiene grandes *glándulas principales*, cuyos conductos excretores transcurren hacia atrás, hasta su desembocadura a lo largo del colículo seminal de la uretra. Esta división en zonas tiene gran importancia clínica.

Hasta la pubertad, el tejido glandular prostático se compone de los sistemas de conductos, dado que los alvéolos sólo se adivinan como botones terminales. En la *pubertad*, el epitelio sufre una rápida hiperplasia con formación de los alvéolos y la próstata duplica su tamaño. Estas modificaciones se deben a la *estimulación de la testosterona*

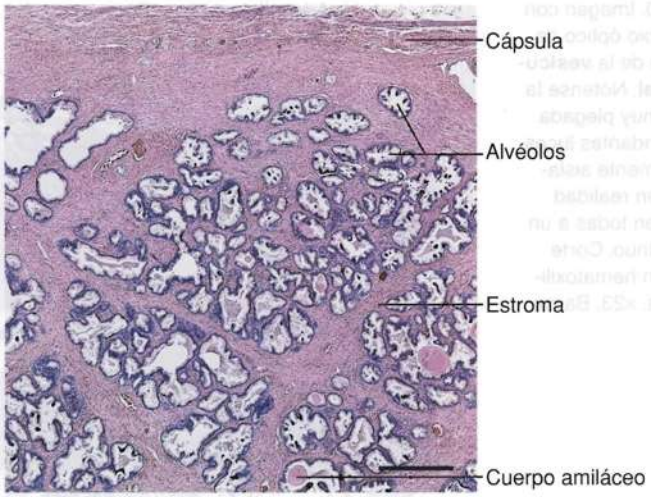


Fig. 22-52. Imagen con microscopio óptico de una sección de la **próstata**. Nótense los grandes alvéolos muy irregulares y de distinto tamaño. Corte teñido con hematoxilina-eosina. ×22. Barra: 500 µm.

secretada entonces en cantidad creciente por las células de Leydig.

La **secreción prostática** es un líquido lechoso muy fluido que contiene cantidades importantes de **ácido cítrico**, por lo que el pH es algo ácido. También contiene **fosfatasa ácida** y **antígeno prostático específico (PSA)**, una enzima proteolítica con efecto sobre el semen coagulado, cuya función fisiológica es mantener fluido el líquido eyaculado. Es característica una *concentración muy elevada* de **cinc**, de importancia para la es-

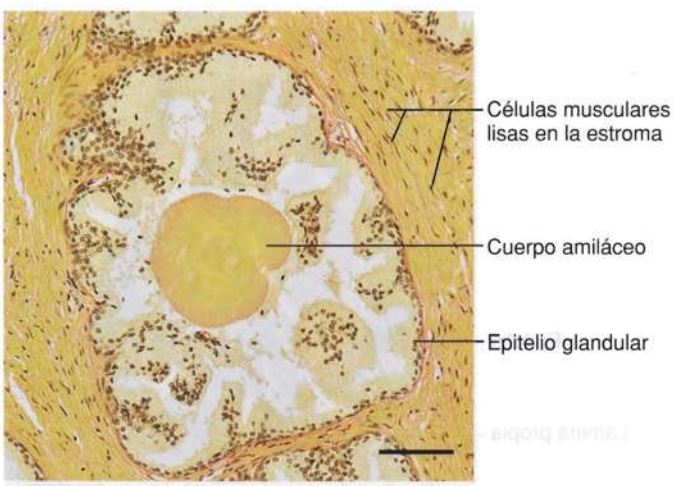


Fig. 22-53. Imagen con microscopio óptico de una sección de la **próstata** que muestra un **alvéolo con un cuerpo amiláceo**. Nótense las células musculares lisas de la estroma. Corte teñido con el método de van Gieson. ×110. Barra: 100 µm.

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016
booksmedicos.org

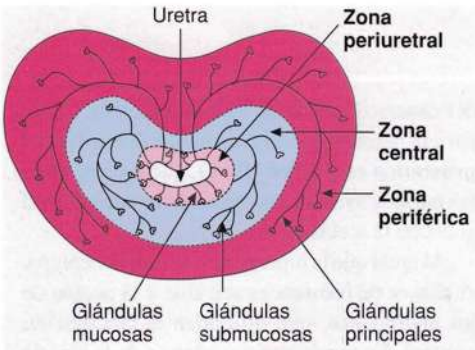


Fig. 22-54. Dibujo esquemático de un **corte transversal de la próstata** que muestra la **localización de las glándulas en las 3 zonas concéntricas**.

tabilización de la cromatina muy condensada en las cabezas de los espermatozoides. La secreción prostática también contiene **IgA** y una elevada concentración de *poliaminas (espermina)* con efecto bacteriostático, al igual que el cinc. Cabe destacar que, si bien se han adjudicado las funciones mencionadas a los distintos componentes de la secreción, el conocimiento de las funciones normales de la secreción prostática permanece en gran parte en el campo hipotético.

La secreción prostática *se vacía durante* la eyaculación por contracción del músculo liso y conforma la primera porción del semen eyaculado.

Glándulas bulbouretrales

Las **glándulas bulbouretrales** o **glándulas de Cowper** miden alrededor de 1 cm de diámetro y se ubican detrás del bulbo del pene, incluidas en el diafragma urogenital (véase la Fig. 22-29). Desde cada glándula parte un conducto excretor de unos 3 cm de largo, que transcurre hacia adelante y desemboca en la porción proximal de la uretra esponjosa por un orificio muy pequeño.

Las glándulas son tubuloalveolares, y los adenómeros están revestidas por *epitelio simple cúbico a cilíndrico* (Fig. 22-55). En su mayor parte, las células cilíndricas son mucosas, con núcleos basales aplanados. En la luz de los alvéolos, se observa la secreción en forma de masas eosinófilas.

Los conductos excretores menores están revestidos por epitelio simple, mientras que los conductos excretores principales lo están por epitelio estratificado cilíndrico.

La **secreción** es un líquido claro y viscoso, con gran cantidad de galactosa y derivados. El líquido actúa como lubricante, aunque se desconoce la importancia fisiológica exacta.

Pene

El **pene** (gr. *fallos*) se compone de tres cuerpos cilíndricos de tejido cavernoso o eréctil, los dos **cuerpos cavernosos** y el **cuerpo esponjoso**, impar (véase la Fig. 22-29). El cuerpo esponjoso se ubica en una profunda hendidura de la cara infe-

Hiperplasia prostática benigna (HPB)

Con la edad, a menudo la próstata es asiento de hiperplasia prostática benigna (HPB), *localizada en las glándulas mucosas periuretrales*. En más del 75% de los hombres mayores de 60 años, aparece HPB demostrable por métodos histológicos, y en alrededor de la mitad de los casos los afectados presentan síntomas. Debido a su acción como mecanismo de esfínter vesical, con frecuencia se observan trastornos en *la emisión de la orina*, con retención urinaria. La HPB no es una patología maligna y no existen evidencias de que represente un estadio premaligno de cáncer. El trastorno es dependiente de la acción de los andrógenos y no se observa en hombres castrados. Al parecer, los andrógenos estimulan varios factores de crecimiento, entre ellos el EGF (factor de crecimiento epidérmico) y el IGF-I (factor de crecimiento símil insulina I), sintetizados en la próstata y que en cultivos celulares demostraron su capacidad para inducir una intensa proliferación de células epiteliales prostáticas.

Si bien el principal tratamiento es la cirugía (alrededor del 25% recibe tratamiento en algún momento), en años recientes han surgido nuevas posibilidades terapéuticas, algunas de ellas sobre la base de la sensibilidad a los andrógenos. La testosterona es captada por las células epiteliales prostáticas y transformada a dihidrotestosterona por reacción catalizada por la 5-α-reductasa (al igual que en todas las células afectadas por la testosterona), y luego la dihidrotestosterona se une al receptor de esteroides intranuclear. El tratamiento puede comprender la administración de sustancias que inhiben la 5-α-reductasa (p. ej., finasterida) o preparados que actúan como antiandrógenos por bloqueo del receptor intranuclear para la dihidrotestosterona sin tener sus acciones (p. ej., acetato de ciproterona). Este tratamiento es capaz de causar la regresión de la HPB y quizá también de inhibir el desarrollo de esta patología.

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

Cáncer de próstata

El cáncer de próstata es la *segunda patología maligna masculina en frecuencia en el mundo occidental* (apenas superado por el cáncer de pulmón). Aparece *sobre todo en las glándulas principales de la zona periférica*. Debido a su localización, a menudo el cáncer de próstata sólo produce síntomas miccionales en las etapas tardías de la patología, lo cual lamentablemente implica que ya se han producido metástasis antes de establecer el diagnóstico. En consecuencia, tiene especial interés que en condiciones normales se detecte muy escasa concentración de fosfatasa ácida plasmática, mientras que las células cancerosas (al igual que las células epiteliales normales prostáticas) contienen **fosfatasa ácida** y liberan la enzima al torrente sanguíneo, en particular después de la metástasis del tumor. Por lo tanto, *determinar la concentración de fosfatasa ácida en el plasma sanguíneo* puede utilizarse para el diagnóstico del cáncer de próstata. Esto también es válido para la determinación plasmática del **antígeno prostático específico (PSA)**, que ha mejorado las perspectivas diagnósticas de la enfermedad antes de la metástasis.

Al igual que la hiperplasia prostática benigna, el cáncer de próstata es sensible a la acción de los andrógenos, que estimulan el crecimiento tumoral. En consecuencia, además de la cirugía del tumor, a menudo se complementa el tratamiento con sustancias que disminuyen en gran medida la producción de andrógenos (p. ej., acetato de ciproterona) junto con un análogo de la GnRH que hiporregula la sensibilidad de las células gonadotróficas hipofisarias para la GnRH. Pueden obtenerse resultados similares mediante la castración. Lamentablemente, los efectos terapéuticos sólo se mantienen durante algunos años, dado que el crecimiento tumoral aumenta con independencia de la acción de la testosterona.

rior de los dos cuerpos cavernosos y es recorrido por la **uretra** (Fig. 22-56). En la parte distal, el cuerpo esponjoso termina en el **glande**.

Cada **cuerpo cavernoso** está rodeado por una gruesa cápsula de tejido conectivo denso, la **túnica albugínea** (véase la Fig. 22-56), cuyas fibras colágenas se disponen en una capa circular interna y otra longitudinal externa. También posee numerosas fibras elásticas. Las túnicas albugíneas de los cuerpos cavernosos se fusionan en la parte media para formar el **tabique** medio del pene, que es más grueso cerca de la raíz de éste y se torna más delgado hacia la parte anterior, donde *orificios como hendiduras conforman la comunicación entre ambos cuerpos cavernosos*. Por dentro de la túnica albugínea se encuentra un sistema esponjoso de cavidades, las **cavernas** (lat. *caverna*, espacio hueco), revestidas por endotelio (Fig. 22-57). Están separadas por trabéculas de tejido conectivo que contienen abundantes fibras musculares lisas. Las cavernas son de mayor tamaño en la parte central del cuerpo cavernoso y más pequeñas cerca de la túnica albugínea. Las cavernas periféricas, más pequeñas, se comunican con un plexo periférico de venas pequeñas ubicadas en la cara interna de la túnica albugínea. En el pene fláccido, las cavernas están colapsadas y se distinguen como estrechas hendiduras debido al tono del músculo liso.

Por su estructura, el **cuerpo esponjoso** se asemeja a los cuerpos cavernosos, pero la túnica albugínea es mucho más delgada y contiene mayor cantidad de fibras elásticas. Además, las cavernas son todas del mismo tamaño aproximado.

El **glande** no posee túnica albugínea verdadera, pues la *dermis* de la piel forma el límite externo de tejido conectivo. Además, aquí el tejido eréctil consiste en tejido conectivo denso que contiene un plexo de grandes *venas* anastomosadas *y sin cavernas verdaderas*.

La **piel** del pene es delgada y pigmentada. En la raíz se distinguen gruesos pelos terminales, el **vello pubiano**, y en el resto del cuerpo hay vello muy fino. El **prepucio** (gr. *podyon*, pene) es un

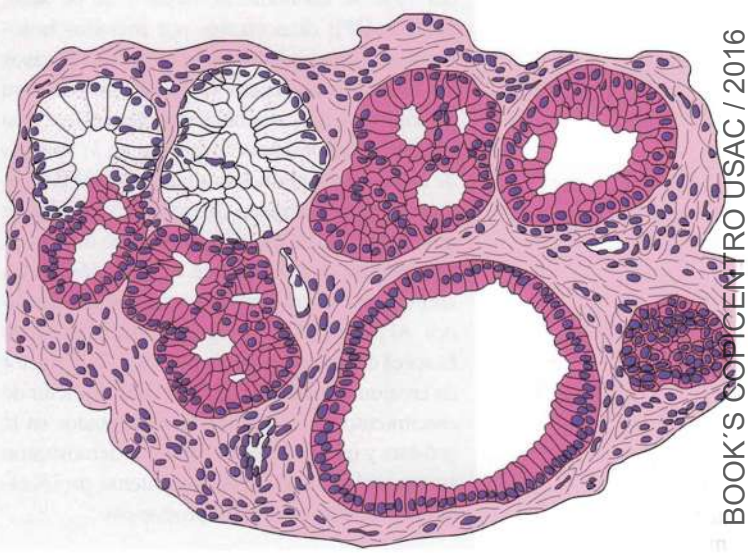


Fig. 22-55. Dibujo de una sección de una **glándula bulbouretral (glándula de Cowper).** ×250. (Según Stieve, en Möllendorff).

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

Esperma o semen

El **esperma** (gr. *sperma*, semilla; lat. *semen*, semilla, simiente) se compone de **espermatozoides** suspendidos en el **plasma espermático**, una *mezcla de las secreciones del epidídimo, la ampolla del conducto deferente, las vesículas seminales, la próstata, las glándulas bulbouretrales y las glándulas de Littré*, en la uretra.

El *volumen* normal del semen eyaculado humano es de unos 3-4 mL, y la cantidad de espermatozoides que contiene es de 300-400 millones. Es posible conservar los espermatozoides en estado congelado durante muchos años y mantener su fertilidad al ser descongelados (se lograron embarazos incluso después de 20 años de conservación). Esto permitió la creación de **bancos de esperma**.

El semen eyaculado consta de tres porciones, de las cuales la **primera porción** es *fluida y lechosa, y se compone en su mayor parte de secreción prostática*. La **segunda porción** contiene *la mayoría de los espermatozoides*. La **porción final** del esperma eyaculado se compone de la *secreción de las vesículas seminales* y posee una consistencia gelatinosa, pero en condiciones normales no contiene espermatozoides.

pliegue cutáneo que cubre el glande en todo o en parte. Sobre la superficie interna del prepucio, no se observan pelos ni glándulas sudoríparas, y la piel es húmeda y semejante a una mucosa. En la piel de la cara interna del prepucio y sobre el glande, se encuentran glándulas sebáceas modificadas, las **glándulas prepuciales (glándulas de Tyson)**, cuya secreción grasa y las células epiteliales descamadas conforman el **esmegma** (gr. *smegma*, ungüento).

La *capa subcutánea* del pene forma una capa de tejido conectivo laxo que *carece de adipocitos, incluso en hombres muy obesos*. Hacia la superficie se continúa el tejido conectivo con la **fascia superficial del pene** (dartos del pene), compuesta en su mayor parte por fibras musculares lisas. La capa de tejido conectivo laxo falta en el glande, donde la dermis cumple la función de la túnica albugínea y se comunica directamente con el tejido conectivo denso del tejido eréctil

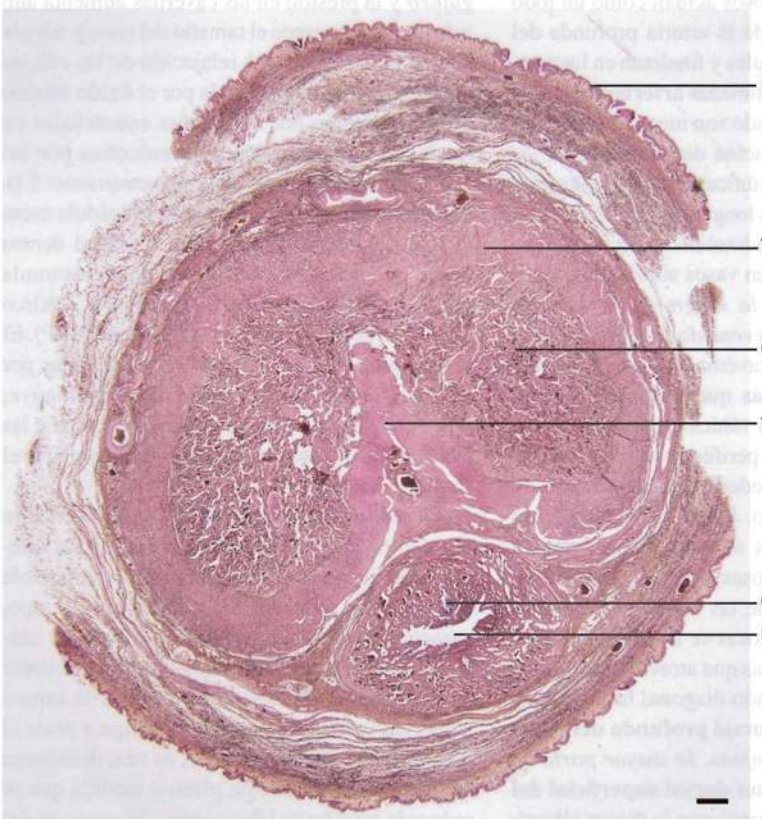


Fig. 22-56. Imagen con microscopio óptico de un **corte transversal del cuerpo del pene**, en el que los dos cuerpos cavernosos se comunican a través de la línea media. Corte teñido con hematoxilina-eosina. ×4. Barra: 1 mm.

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

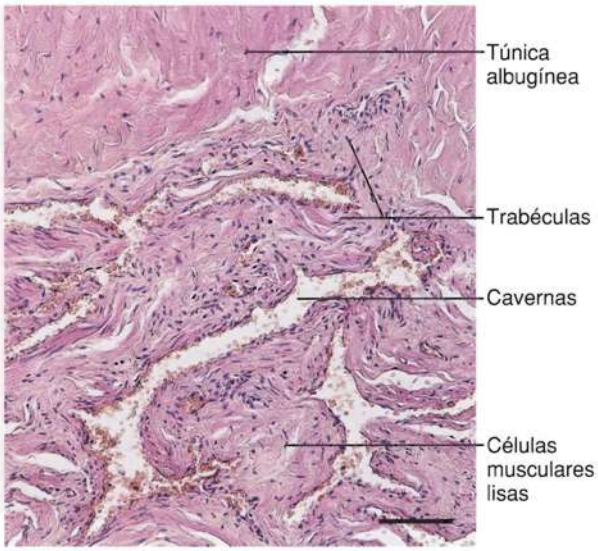


Fig. 22-57. Imagen con microscopio óptico de una sección de un **cuerpo cavernoso del pene**. Nótense las células musculares lisas de las trabéculas de tejido conectivo que separan las cavernas. Corte teñido con hematoxilina-eosina. ×110. Barra: 100 µm.

subyacente. En la parte profunda de la capa de tejido conectivo laxo, las fibras elásticas están más juntas y así se forma la **fascia profunda del pene** (de Buck), delgada pero muy fuerte, que separa la vena dorsal superficial del pene de la vena dorsal profunda del pene.

Irrigación sanguínea del pene

La irrigación sanguínea del pene es bastante compleja, debido a que la erección es un fenómeno puramente vascular. La irrigación arterial proviene de la arteria pudenda interna, dividida en las arterias dorsal del pene y profunda del pene.

La **arteria dorsal del pene** irriga la túnica albugínea y las trabéculas mayores. Desde los capilares, llega la sangre a las cavernas que drenan al plexo venoso periférico.

La **arteria profunda del pene** transcurre en dirección axial por cada cuerpo cavernoso y *proporciona la mayor cantidad de la sangre a las cavernas durante la erección*. Durante el recorrido, hay anastomosis entre las arterias profundas del pene derecha e izquierda, por lo que ambos cuerpos cavernosos actúan como un todo integrado. Las ramas de la arteria profunda del pene pasan a las trabéculas y finalizan en las arteriolas terminales, denominadas **arterias helicinas** porque en el pene fláccido son muy sinuosas. Las arterias helicinas se vacían directamente en las cavernas. Poseen una túnica media muy gruesa, cuyas fibras musculares longitudinales conforman engrosamientos subendoteliales. En el cuerpo esponjoso se encuentran vasos similares.

La mayor parte de la sangre de los cuerpos cavernosos drena en la vena dorsal profunda del pene. De las pequeñas cavernas periféricas, parten **vénulas poscavernosas** que transcurren hacia atrás, por debajo de la túnica albugínea, donde forman el plexo venoso periférico ya mencionado. Estas venas poseen paredes muy delgadas que no contienen músculo liso. Dado que las cavernas centrales y periféricas se comunican entre sí, las vénulas poscavernosas también representan un drenaje indirecto de las cavernas centrales. Las vénulas poscavernosas se unen para formar venas de paredes gruesas que atraviesan la túnica albugínea en un recorrido diagonal hacia atrás y se vacían en la **vena dorsal profunda del pene**. *Desde el cuerpo esponjoso, la mayor parte de la sangre pasa a la* **vena dorsal superficial del pene**. Sus tributarias atraviesan la túnica albugínea justo después de abandonar las cavernas. La vena dorsal superficial del pene también drena el prepucio y la piel.

La **erección** tiene lugar cuando se relaja el músculo liso de las arterias helicinas y las trabéculas. Esto causa un flujo de sangre muy aumentado hacia las cavernas. Al llenarse, el incremento de la presión comprime las vénulas poscavernosas periféricas de paredes muy finas. De este modo se produce *una notable inhibición del drenaje sanguíneo* y la presión en las cavernas aumenta aún más, por lo que crece el tamaño del pene y adopta una posición erecta. La relajación de las células musculares lisas es inducida por el **óxido nítrico (NO)** producido por las células endoteliales en respuesta a la liberación de acetilcolina por los nervios parasimpáticos del tejido cavernoso. Los **nervios erectores** se originan en la médula sacra (S_2-S_4). El NO se difunde con facilidad dentro de las células musculares lisas, donde estimula la formación de guanosina monofosfato cíclico (cGMP) a partir de guanosina trifosfato (GTP). El cGMP induce el secuestro de Ca^{++} intracelular, por lo que su concentración en el citosol disminuye, se debilita así la interacción actina-miosina y las células musculares se relajan (véase también el Capítulo 15, pág. 372).

La **relajación** (detumescencia) del pene ocurre por contracción del tejido muscular de las arterias helicinas y con ello tiene lugar una notable reducción del flujo sanguíneo. Al mismo tiempo, aumenta el tono del músculo liso trabecular hasta alcanzar valores normales, y la consecuente compresión de las trabéculas expulsa la sangre de las cavernas por presión y la obliga a pasar al plexo venoso poscavernoso. A su vez, disminuye la compresión sobre este plexo a medida que se reduce la presión en las cavernas. El aumento del

booksmedicos.org

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

tono en el músculo liso se debe a que el cGMP es degradado por una **fosfodiesterasa (tipo 5)** específica, por lo que aumenta el Ca^{++} intracelular y se restablece la interacción miosina-actina. *Es posible fortalecer la erección y su intensidad por inhibición de la fosfodiesterasa, lo cual se aprovecha para el tratamiento medicinal de la disfunción eréctil*, por ejemplo, con sildenafil (Viagra).

El cuerpo esponjoso también aumenta de tamaño durante la erección, pero la rigidez no es tan manifiesta como en los cuerpos cavernosos, por lo que el cuerpo esponjoso cede al pasar el semen por la uretra por varias razones: la túnica albugínea es mucho más delgada y elástica que alrededor de los cuerpos cavernosos; además, las cavernas son drenadas por venas que enseguida atraviesan la túnica albugínea, por lo que el drenaje de sangre no se inhibe tanto como en los cuerpos cavernosos cuando se llenan las cavernas.

Fecundación, segmentación y formación del blastocisto

La **fecundación** es la *unión de un oocito y un espermatozoide* y representa el *momento de inicio de la existencia embrionaria*. Cabe destacar que la **edad gestacional** *se calcula desde el primer día de la última menstruación*, por lo que dura un promedio de dos semanas más que la **edad fetal**, que *se calcula desde el momento de la fecundación*.

Por lo general, la fecundación ocurre en la ampolla de las trompas uterinas. Una vez depositados los espermatozoides en la parte superior de la vagina durante el **coito**, se forma un coágulo de esperma que es licuado por las enzimas del plasma espermático, entre ellas el antígeno prostático específico (PSA), y se hace fluido. Así, los espermatozoides adquieren movilidad activa y algunos cientos (quizá algunos miles) llegan hasta la ampolla de las trompas uterinas por movimientos propios y por otros mecanismos de naturaleza no del todo conocida (no se ha documentado bien el llamado transporte rápido de espermatozoides en mujeres, sólo en conejas). Tampoco se ha documentado bien la actividad quimiotáctica del oocito o del entorno en relación con espermatozoides humanos. Si bien los datos son inciertos, al parecer el oocito es capaz de sobrevivir unas 72 horas después de la ovulación, pero sólo puede aceptar la fecundación durante un período más corto, quizá de poco más de 24 horas. Los espermatozoides parecen sobrevivir más de 72 horas en el sistema genital de la mujer, pero se desconoce su grado de fertilidad durante ese período.

Antes de la fecundación, el espermatozoide debe someterse a un proceso de adaptación al sistema genital femenino hasta alcanzar la capacidad para fecundar el oocito, proceso denominado **capacitación**, cuya duración en los seres humanos sería de unas 2 horas. La capacitación incluye la eliminación de la cubierta glucoproteica que rodea el plasmalema sobre el acrosoma y que el espermatozoide adquirió durante el pasaje por el epidídimo. Al mismo tiempo, tiene lugar una reorganización de las moléculas de la membrana celular. Además, se modifica el patrón de movilidad de los espermatozoides por **hiperactivación**, con golpes mucho más rápidos de la cola. La eliminación de la cubierta glucoproteica y la reorganización de las moléculas del plasmalema conducen a la activación de receptores específicos para ligandos ubicados sobre la superficie de la zona pelúcida. Ante el contacto con la corona radiante, se desencadena la **reacción acrosómica**, por la que la membrana acrosómica externa se fusiona con el plasmalema suprayacente. A través de los poros así formados, salen las enzimas acrosómicas al medio. Estas enzimas incluyen la **hialuronidasa**, capaz de abrirse camino por digestión de la corona radiante. La **acrosina** unida a la membrana acrosómica interna degrada la zona pelúcida. La unión con la zona pelúcida ocurre por contacto entre las moléculas receptoras específicas sobre el plasmalema del espermatozoide y cadenas de hidratos de carbono complementarias que son parte de las glucoproteínas de la zona pelúcida denominadas ZP-3.

Mientras la acrosina degrada y forma un conducto a través de la zona pelúcida, la cola del espermatozoide se mueve con fuerza. Cuando el espermatozoide ha ingresado en el espacio perivitelino situado entre la zona pelúcida y el oolema, la cabeza del espermatozoide se une al plasmalema del oocito por fijación de un receptor, el **heterodímero de α/β fertilina**, a los ligandos (un complejo integrina-CD9) en el oocito. La unión induce la fusión de los plasmalemas del oocito y el espematozoide, tras lo cual fluye Ca^{++} desde el espacio perivitelino al oocito. La despolarización del oocito así inducida causa la exocitosis de vesículas en el citoplasma periférico del oocito, los **gránulos corticales**, cuyo contenido induce una modificación química de la zona pelúcida que la impermeabiliza para otros espermatozoides. Este mecanismo impide la **polispermia**, es decir, *que más de un espermatozoide fecunde el oocito*.

El contacto con el espermatozoide también induce la finalización de la segunda división meiótica del oocito y la formación del segundo cuerpo polar (véase la Fig. 22-10), por lo que el núcleo del oocito ya maduro se transforma en un **pronúcleo femenino**. La cabeza y la cola del

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

espermatozoide pasan al citoplasma del oocito, dado que sólo queda fuera el plasmalema, y el núcleo aumenta de tamaño para formar el **pronúcleo masculino**, tras lo cual la cola se libera con rapidez y se degenera. Los pronúcleos femenino y masculino crecen en tamaño con replicación simultánea del DNA y formación de dos cromátides hermanas para cada cromosoma como paso previo a la mitosis (véase el Capítulo 4, pág. 140). Los pronúcleos femenino y masculino adoptan una posición central en el oocito y pierden las membranas nucleares, tras lo cual los cromosomas de ambos núcleos se mezclan y forman una placa de metafase en la primera división mitótica del **cigoto**.

La *fecundación da como resultados* el restablecimiento del número cromosómico diploide, la determinación del sexo del embrión y el comienzo de la segmentación.

Segmentación. Durante el pasaje a través de las trompas uterinas, el cigoto sufre varias divisiones mitóticas rápidas que llevan a la formación de un pequeño grupo celular (Fig. 22-58). Estas primeras divisiones mitóticas que tienen lugar dentro de la zona pelúcida se denominan segmentación, dado que la sustancia del cigoto se divide en células cada vez más pequeñas, los **blastómeros**, *sin que aumente la masa. Tres días después de la fecundación,* el cúmulo de células se denomina **mórula** porque su aspecto se asemeja al de una mora (lat. *morus*). Las células de la mórula se organizan en una capa externa continua, el **trofoblasto**, ubicada justo por debajo de la zona pelúcida, y una masa celular interna, el **embrioblasto**. Las células de la capa externa se relacionan mediante contactos oclusivos y comienzan a bombear agua y sales hacia el interior del cúmulo celular, donde aparece una cavidad expandida llena de líquido. Al mismo tiempo, la zona pelúcida empieza a debilitarse y a resquebrajarse, por lo que se libera el trofoblasto (Fig. 22-59a). El embrioblasto da origen al embrión y no se estudiará ahora (se sugiere consultar libros sobre embriología). Desde el trofoblasto (gr. *trophe*, nutrición; *blastos*, germen), se desarrolla la parte fetal de la placenta y la membrana fetal externa o corion.

El blastocisto se encuentra libre en la cavidad uterina durante unos dos días, nutrido por la secreción de la mucosa uterina, y luego comienza la implantación.

Placenta

La **placenta** (lat. *placenta*, torta) es un órgano temporario que nutre el embrión (nombre dado al producto de la concepción hasta fin de la octava semana después de la fecundación) y luego el feto (denominación dada a partir de la novena semana y hasta el parto) durante el embarazo. Se encuentra sólo en mamíferos y se caracteriza por generar contacto estrecho entre células derivadas de dos individuos distintos (y, en consecuencia,

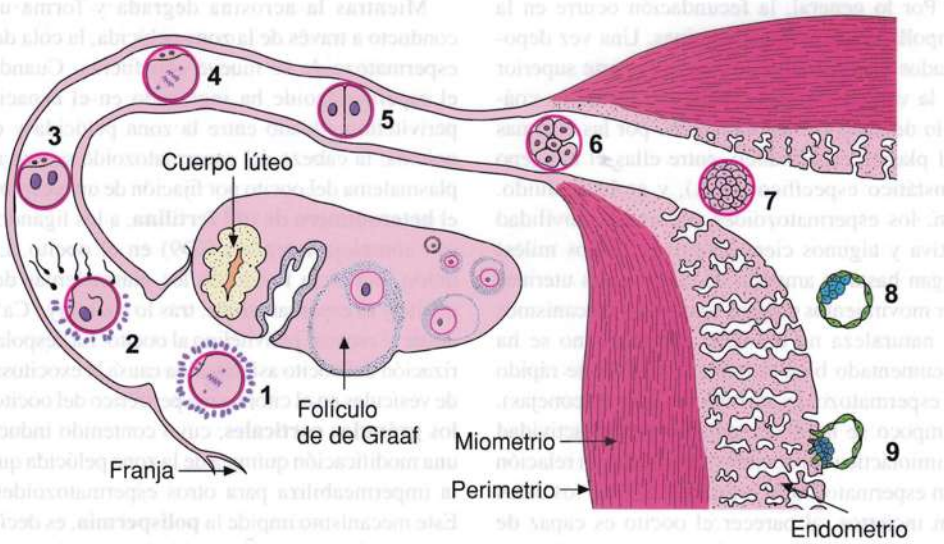


Fig. 22-58. Dibujo esquemático de la **primera semana del desarrollo humano**. **1)** oocito secundario después de la ovulación; **2)** fecundación del oocito secundario; **3)** cigoto que contiene los pronúcleos femenino y masculino; **4)** primera división mitótica del cigoto; **5)** etapa de dos células; **6)** mórula compuesta por unos 14 blastómeros; **7)** mórula que ingresa en la cavidad uterina; **8)** blastocisto temprano; **9)** etapa temprana de la implantación del blastocisto. (Según Langman).

booksmedicos.org

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

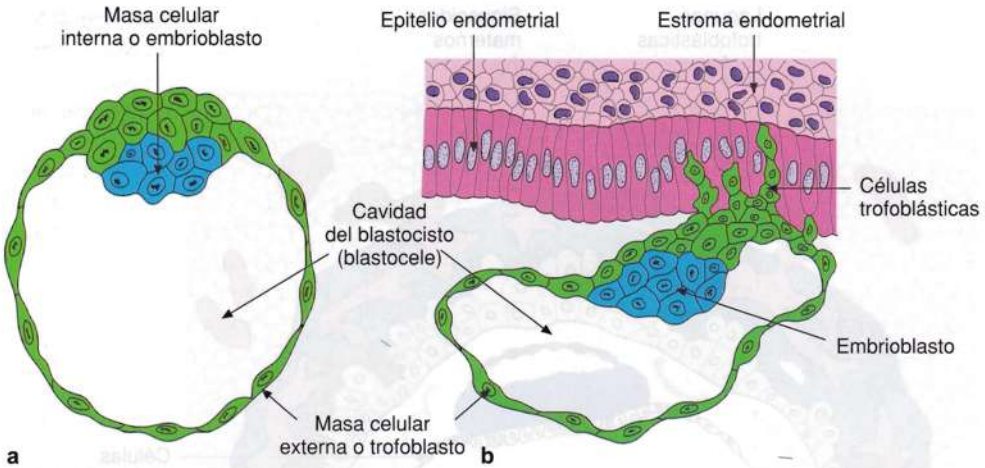


Fig. 22-59. Dibujos esquemáticos de **a** un **blastocisto** de alrededor de cuatro días y medio, y **b** un blastocisto durante la **implantación temprana**. (Según Langman).

con dos genotipos diferentes) sin inducir rechazo inmunitario. Por lo tanto, se compone de una **porción fetal** (derivada del cigoto) y una **porción materna**.

La placenta cumple numerosas funciones. Permite que el oxígeno y las sustancias nutritivas pasen de la sangre materna a la fetal y transporta dióxido de carbono y productos de desecho en dirección opuesta. Por último, la placenta es un importante órgano endocrino.

A continuación, se describe el desarrollo de la placenta; después, las características histológicas y la función en el embarazo más avanzado y a término (el parto).

Implantación y desarrollo temprano de la placenta

Por lo general, la implantación tiene lugar en la parte superior de la pared posterior del cuerpo uterino, cerca del plano sagital medio. En experimentos con animales por técnicas inmunohistoquímicas, se ha demostrado la presencia de moléculas de adhesión celular del tipo de las integrinas en la superficie de las células endometriales y las células trofoblásticas, que serían responsables de la fijación del blastocisto al endometrio y, posiblemente, de que ocurra en determinada ubicación. Alrededor del sexto día, las células del trofoblasto que se encuentran en el polo embrionario del blastocisto comienzan a invadir el epitelio endometrial y la estroma endometrial subyacente (véase la Fig. 22-59b). El trofoblasto se diferencia en una capa interna de células mononucleadas, el **citotrofoblasto**, y una masa sincitial externa, el **sincitiotrofoblasto**. Este último deriva de células del citotrofoblasto que sufren divisiones mitóticas y migran hacia el futuro sincitiotrofoblasto, donde se fusionan. Las células del epitelio endometrial tienen pequeñas prolongaciones o **pinopodios**, que interactúan con las microvellosidades del sincitiotrofoblasto. De esta manera, se produce un debilitamiento de la unión entre las células endometriales debido a la eliminación de desmosomas y, al mismo tiempo, se induce la apoptosis localizada de las células endometriales. Durante la siguiente invasión, el sincitiotrofoblasto secreta enzimas proteolíticas que degradan la matriz extracelular de la estroma del endometrio. Alrededor del noveno día, el blastocisto se encuentra incluido en la profundidad del endometrio y un coágulo de fibrina cierra el defecto en el epitelio superficial. A continuación, aparecen pequeños espacios en el sincitiotrofoblasto a nivel del polo embrionario, que se fusionan para formar grandes **lagunas** (**estadio lacunar** en el desarrollo del trofoblasto). Alrededor del duodécimo día, el epitelio uterino se ha regenerado casi por completo y cubre el polo abembrionario, que forma un pequeño abultamiento en la cavidad uterina (Fig. 22-60). *Esta inclusión completa del producto de la concepción en el endometrio uterino se denomina* **implantación intersticial** *y sólo se observa en un número limitado de especies animales, entre ellas, el hombre.*

El espacio lacunar en el sincitiotrofoblasto se fusiona a un sistema comunicante de **redes lacunares** muy desarrollado en el polo embrionario. Las células trofoblásticas de este polo penetran aún más en la profundidad de la estroma del endometrio y erosionan capilares maternos que están dilatados debido al mayor flujo sanguíneo y se denominan **sinusoides** (véase la Fig. 22-60). La sangre materna de los sinusoides ingresa entonces en las redes lacunares y comienza a fluir lentamente a través de ellas, por lo que se establece la **circulación uteroplacentaria**. La circulación es lenta en las primeras diez semanas del embarazo y recién se agiliza hacia la duodécima semana.

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

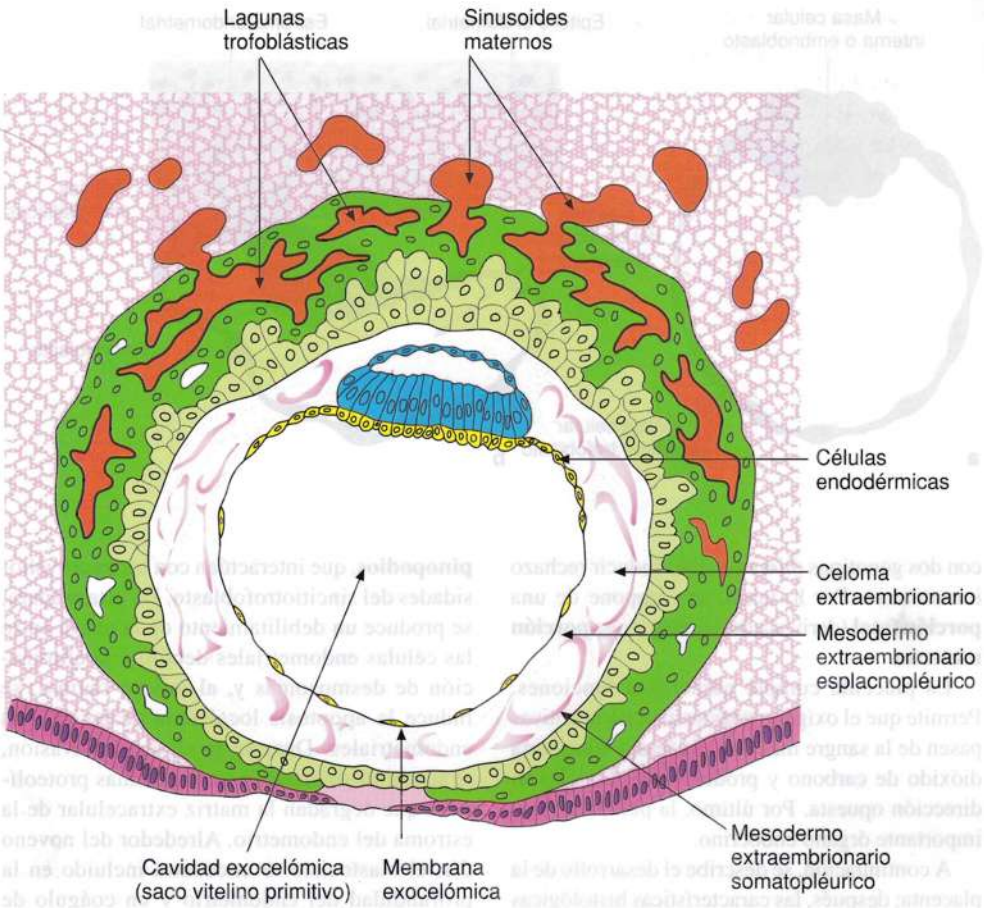


Fig. 22-60. Dibujo esquemático de un **blastocisto humano de unos 12 días** de desarrollo, donde la implantación se completó casi en su totalidad. (Según Langman).

Al mismo tiempo, se modifican las células de el estroma del endometrio, dado que aumentan de tamaño y almacenan glucógeno y lípidos, y el estroma se edematiza. Además, las glándulas adquieren un aspecto similar al de una fase secretora muy franca. Las modificaciones de las células de el estroma, el tejido conectivo intersticial y las glándulas se denominan en conjunto **reacción decidual** (véase la Fig. 22-24). En un comienzo, esta reacción se limita a la zona que rodea el sitio de implantación, pero pronto afecta todo el endometrio.

Hacia el decimocuarto día, las células citotrofoblásticas proliferan y dan origen a masas celulares localizadas (Fig. 22-61), que se extienden hacia el interior del sincitiotrofoblasto y forman columnas celulares rodeadas por tejido sincitiotrofoblástico. Estas columnas de citotrofoblasto con su revestimiento de sincitiotrofoblasto conforman el primer estadio de

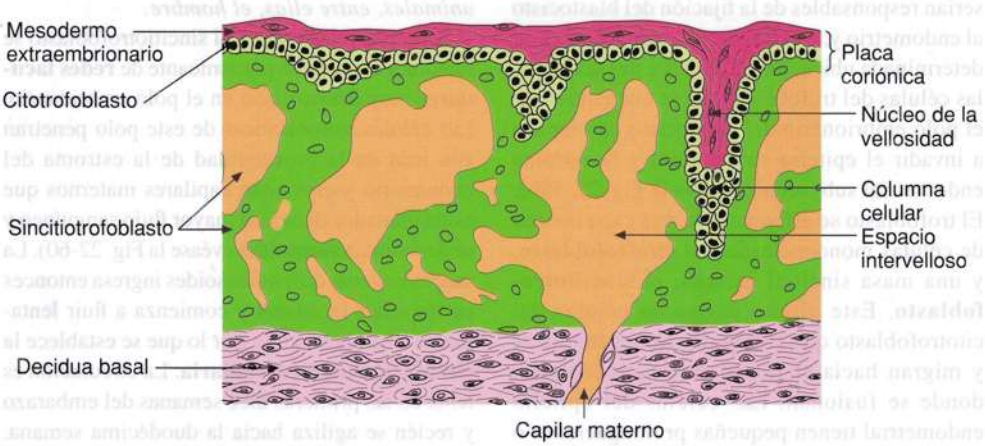


Fig. 22-61. Dibujo esquemático que ilustra el **aspecto histológico de 3 estadios en el desarrollo de las vellosidades coriónicas humanas**. ×100. (Según Arey).

BOOK SCOPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

desarrollo de las **vellosidades coriónicas** y se denominan **vellosidades primarias**. Mientras tanto, el tejido conectivo embrionario primitivo derivado del mesodermo extraembrionario entra en contacto con el trofoblasto. *En conjunto, el mesodermo extraembrionario y el trofoblasto forman* el **corion** (gr. *chorion*, membrana que rodea el embrión). La parte del corion ubicada frente al sitio de implantación se denomina **placa coriónica** (Fig. 22-61).

Al comenzar la tercera semana, el tejido conectivo primitivo crece desde el mesodermo extraembrionario hacia el interior de las vellosidades primarias en dirección de la decidua y forma un núcleo de tejido conectivo laxo en las vellosidades, que se denominan ahora **vellosidades secundarias** (véase la Fig. 22-61). Las células mesodérmicas del núcleo de tejido conectivo de las vellosidades se diferencian pronto a pequeños vasos y células sanguíneas, y hacia fines de la tercera semana se desarrolla un sistema capilar en las vellosidades, que se denominan ahora **vellosidades terciarias**. Al mismo tiempo, se diferencian vasos en el mesodermo de la placa coriónica y el **pedículo de fijación**, que une el embrión al corion. Los capilares de las vellosidades terciarias establecen contacto con estos vasos, que a su vez se anastomosan con la circulación intraembrionaria. Cuando el corazón empieza a latir (hacia el día 21 del desarrollo), comienza la circulación de la sangre del embrióna través de los capilares de las vellosidades.

Mientras tanto, las células citotrofoblásticas de las vellosidades penetran gradualmente a través del sincitiotrofoblasto hasta el endometrio, donde se relacionan con crecimientos similares provenientes de las vellosidades circundantes y dan origen a la **coraza citotrofoblástica**, que fija el saco coriónico al tejido materno y llega a rodear por completo el resto del trofoblasto. Debido a su fijación a la coraza citotrofoblástica, las vellosidades coriónicas *también se denominan* **vellosidades de anclaje** (Fig. 22-62), mientras que las vellosidades que aparecen más tarde como ramificaciones laterales de las vellosidades de anclaje se denominan **vellosidades de ramificación** o libres.

Como se describió antes, el endometrio presenta reacción decidual, y *se denomina* **decidua** *en el útero grávido pues, a excepción de la capa más profunda (la capa basal), será eliminada en el parto* (lat. *deciduus*, desprenderse de). En correspondencia con la ubicación respecto del sitio de la implantación, se describen tres regiones de la decidua. La **decidua basal** es la capa compacta de células grandes que se encuentra por debajo del sitio de implantación y *representa la porción materna de la placenta* (Fig. 22-63). La decidua basal también se denomina placa decidual y está fijada a la placa coriónica. La **decidua capsular** es la capa de la decidua que cubre el polo abembrionario, mientras que la **decidua parietal** incluye todo el resto de la mucosa del cuerpo uterino.

Se desconoce el mecanismo de formación de la decidua, pero depende de una determinada combinación de acciones de progesterona y estrógenos relacionadas con el embarazo. Tampoco se conoce la función de las células deciduales, pero el gran contenido de glucógeno puede representar una reserva nutricia para el embrión y el feto en crecimiento. También se sugirió un papel protector contra la invasión trofoblástica incontrolada. Las células deciduales secretan citocinas que inhiben las reacciones inmunitarias, en particular la actividad de los linfocitos NK; además, las células del trofoblasto tienen muy escasa expresión de MHC-I y, en consecuencia, de los antígenos fetales, lo cual en conjunto explica por qué *el feto no es objeto de rechazo inmunitario por la madre.*

Hacia la decimotercera, las vellosidades cubren toda la superficie del saco coriónico, pero ante el crecimiento continuo sólo se mantienen las vellosidades coriónicas correspondientes a la placenta. La zona lisa así formada se denomina **corion leve** (lat. *laevus*, liso) o **corion calvo** (véase la Fig. 22-63a). En cambio, sobre el polo embrionario continúa el incremento en número

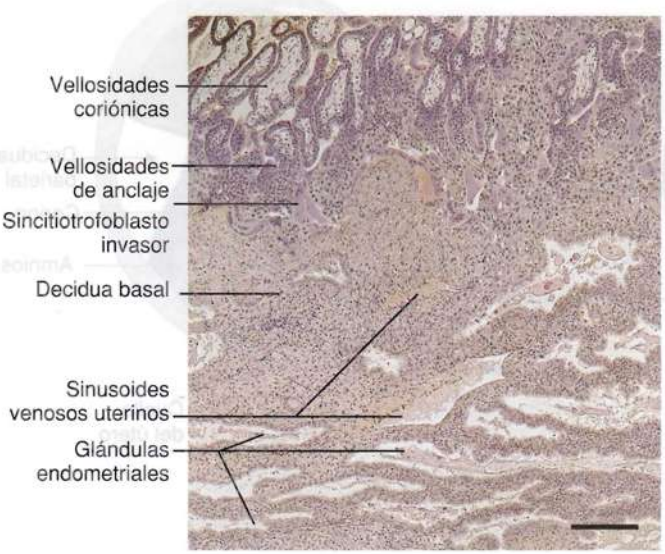


Fig. 22-62. Imagen con microscopio óptico de un **endometrio correspondiente a unos 21 días de embarazo**. El sitio de implantación se visualiza en la parte superior de la imagen, donde se observan los extremos de las vellosidades coriónicas de la placenta en desarrollo. Corte teñido con hematoxilina-eosina. ×45. Barra: 200 µm.

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2018

booksmedicos.org

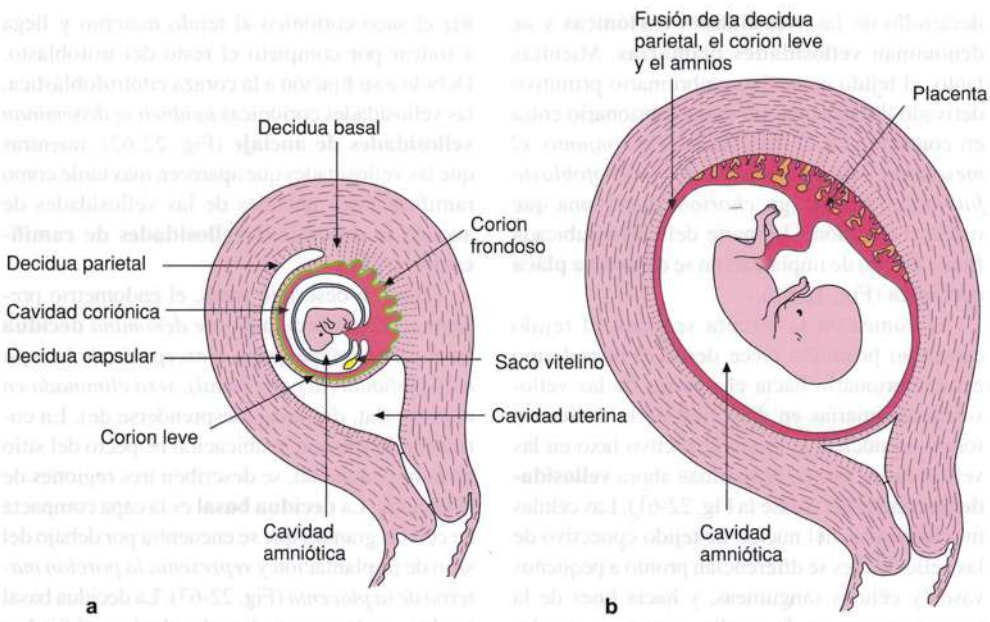


Fig. 22-63. Dibujos esquemáticos que muestran la **relación entre las membranas fetales y la pared uterina**. **a** Representa la imagen **hacia fines del segundo mes de desarrollo**, y **b** la imagen **hacia fines del tercer mes**. (Según Langman).

de las vellosidades (es decir, las vellosidades relacionadas con la decidua basal), y al mismo tiempo crecen y se ramifican para dar origen al **corion frondoso,** que *representa la porción fetal de la placenta*. Durante el crecimiento continuo del saco coriónico, la decidua capsular se extiende y se degenera, por lo que el corion leve queda en contacto directo con la decidua parietal. Por último, se fusionan el corion leve y la decidua parietal, y se oblitera la cavidad uterina (Figs. 22-63b y 22-64). *Durante la fusión, desaparece el epitelio sobre las deciduas capsular y parietal.*

Características histológicas de la placenta

Hacia la decimosexta semana del desarrollo fetal, la forma de la placenta está determinada por la del corion frondoso. En condiciones normales, es circular y tiene aspecto tridimensional de un disco, por lo que se denomina **discoide** (Fig. 22-65). La placenta crece en paralelo con el crecimiento del feto, por lo que durante todo el embarazo ocupa el 30% de la superficie interna de la cavidad uterina en progresiva expansión. El aumento de espesor ocurre sobre todo por la prolongación y

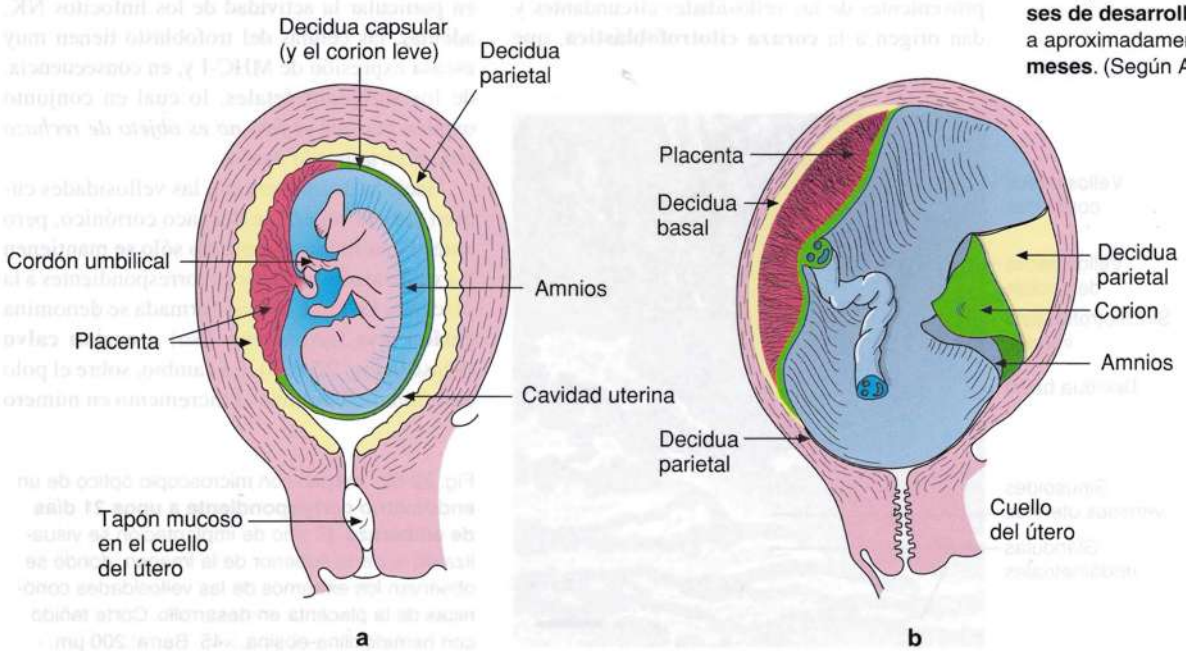


Fig. 22-64. Dibujos que representan **úteros humanos grávidos**, en un corte transversal que muestra la creciente ocupación de la cavidad uterina. **a** Corresponde a **3 meses de desarrollo** y **b** a aproximadamente **7 meses**. (Según Arey).

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

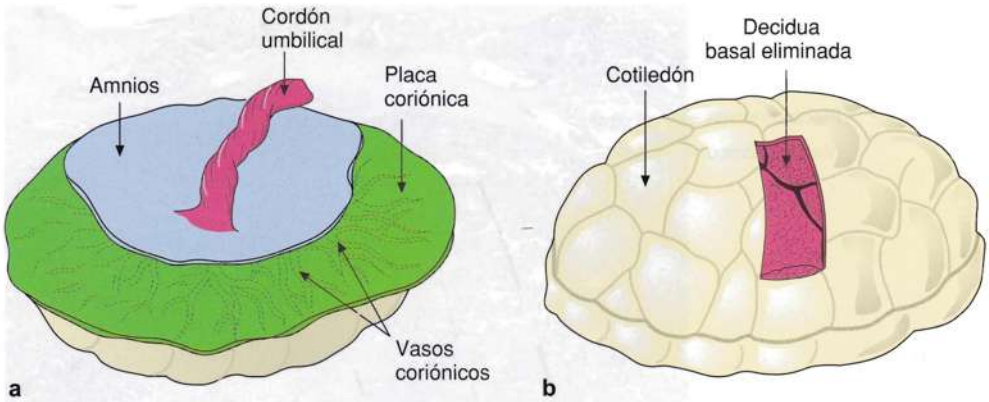


Fig. 22-65. Dibujos que representan la **placenta humana madura** vista desde la cara fetal **(a)** y **desde la cara materna (b)**. (Según Langman).

las ramificaciones de las vellosidades existentes. El espesor definitivo se alcanza hacia la mitad del embarazo.

Durante la prolongación y la ramificación de las vellosidades, en los meses cuarto y quinto del desarrollo, la decidua forma varios tabiques cuneiformes, los **tabiques placentarios** o **deciduales**, que se extienden desde la placa de la decidua hacia la placa coriónica, sin llegar hasta ella. Los tabiques placentarios dividen la placenta en 15-20 zonas o **cotiledones** (gr. *cotyledon*, cavidad en forma de oreja) (Fig. 22-65). Cada cotiledón contiene 2-4 vellosidades troncales con sus ramificaciones.

Hacia el cuarto mes, la placenta discoide se compone de dos partes: la **porción fetal** incluye el *corion frondoso* y la *placa coriónica*; la **porción materna** comprende la *decidua basal comprimida por la placa de la decidua* (Fig. 22-66). En la **zona de contacto** entre la coraza de trofoblasto y el endometrio, se entremezclan el trofoblasto y las células de la decidua. También se observan **células gigantes** de origen sincitiotrofoblástico o decidual. La sustancia intercelular contiene abundante cantidad de glucosaminoglucanos ácidos. Insertadas entre las placas coriónica y decidual, se encuentran vellosidades incluidas en el gran espacio continuo intervelloso, que contiene sangre materna. Las vellosidades están revestidas por sincit iotrofoblasto hacia el espacio intervelloso.

La **placenta madura** tiene un diámetro de unos 20 cm y un espesor central de alrededor de 2,5 cm. El peso en promedio es de 500 g. Cuando se examina la placenta después del parto, sobre la **superficie materna** se observan 15-20 abultamientos, los cotiledones, cubiertos por una delgada capa de decidua basal (véase la Fig. 22-65). Los cotiledones están separados por surcos formados por los tabiques placentarios. La **superficie fetal** está totalmente cubierta por la placa coriónica, cubierta a su vez por el **amnios**. Por lo general, el cordón umbilical se fija cerca del centro de la superficie fetal y las ramas de los vasos umbilicales, los **vasos coriónicos**, se irradian del sitio de fijación del cordón umbilical, cubiertos por amnios.

Barrera placentaria

La barrera placentaria es el *tejido fetal que separa la sangre materna de la fetal*. Como se mencionó antes, las **vellosidades coriónicas terciarias** son la *unidad estructural y funcional de la placenta*, un núcleo de tejido conectivo vascularizado recubierto por trofoblasto en su parte externa, hacia el espacio intervelloso. *Hasta la vigésima semana del desarrollo, el trofoblasto que recubre las vellosidades se compone de sincitiotrofoblasto y citotrofoblasto* (Fig. 22-67) *y la barrera placentaria se compone, en consecuencia, de seis capas: 1) sincitiotrofoblasto, 2) citotrofoblasto, 3) membrana basal del citotrofoblasto, 4) tejido conectivo del núcleo de la vellosidad, 5) membrana basal alrededor del capilar fetal y 6) endotelio del capilar.*

Las **células del citotrofoblasto** tienen tamaño muy variable, pero forman un epitelio cúbico compuesto por grandes células muy claras con núcleo grande de ubicación central que se tiñe débilmente (véase la Fig. 22-67). Las células citotrofoblásticas se dividen por mitosis, en forma muy activa al principio del embarazo y con mayor lentitud después del primer trimestre. Hasta este momento, la cantidad del sincitiotrofoblasto aumenta porque una de las dos nuevas células hijas de citotrofoblasto se fusiona con la masa celular continua de sincitiotrofoblasto y es incorporada a ella. *Por lo tanto, el citotrofoblasto actúa como "fondo común de células madre" para el sincitiotrofoblasto.*

El **sincitiotrofoblasto** es una capa muy coloreada que contiene abundantes núcleos pequeños que no sufren mitosis (véase la Fig. 22-67). La capa varía en espesor, pero se hace más delgada durante el transcurso del embarazo. Con microscopia electrónica, se observan abundantes microvellosidades sobre la super-

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

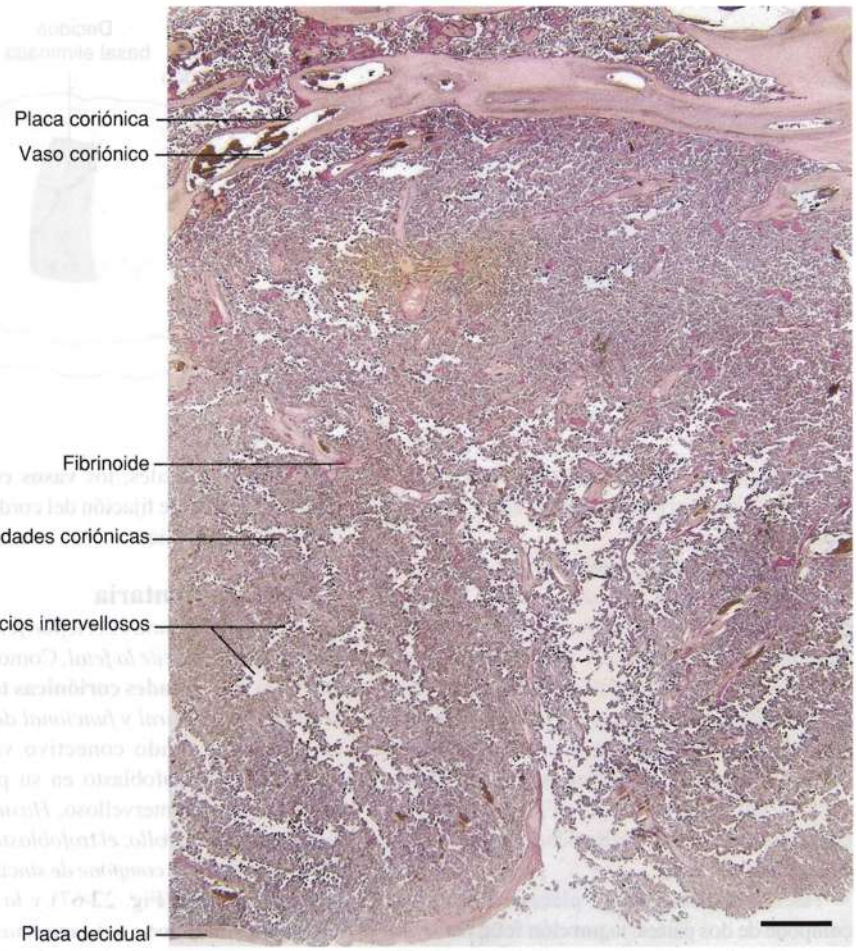


Fig. 22-66. Imagen con microscopio óptico de un **corte transversal de una placenta madura**. Corte teñido con hematoxilina-eosina. ×10. Barra: 1 mm.

ficie orientada hacia el espacio intervelloso. Además, el citoplasma superficial contiene numerosas vesículas, como expresión de la función absortiva. Por ejemplo, se encuentran muchas vesículas con cubierta, como expresión de endocitosis mediada por receptor. Más profundamente en el citoplasma, se distinguen un retículo endoplasmático rugoso bien desarrollado y complejos de Golgi. Al comienzo del embarazo, aparecen abundantes gotas de lípido, algunas muy grandes, pero su número y tamaño disminuyen gradualmente después.

El tejido conectivo del núcleo de la vellosidad es laxo y contiene capilares fetales (véase la Fig. 22-67). Además de los fibroblastos, se encuentran grandes células con núcleo voluminoso redondeado, las **células de Hofbauer**, muy abundantes al comenzar el embarazo. Las células de Hofbauer son fagocíticas y actúan como macrófagos primitivos.

Desde alrededor de la mitad del segundo mes de embarazo, el citotrofoblasto comienza a desaparecer gradualmente, y después de la *vigésima semana* ya no forma una capa continua sobre las vellosidades (Fig. 22-68) y sólo se encuentra sobre las vellosidades grandes, que no participan del intercambio de sustancias entre las circulaciones fetal y materna. También disminuye la cantidad de tejido conectivo en los núcleos de las vellosidades, y en cambio aumentan mucho la cantidad y el tamaño de los capilares fetales y éstos entran en contacto estrecho con el sincitiotrofoblasto. *Por lo general, la barrera placentaria muestra una disminución gradual de espesor y se compone de cuatro capas: 1) una capa delgada de sincitiotrofoblasto, 2) la membrana basal del sincitiotrofoblasto, 3) la membrana basal que rodea el capilar fetal y 4) el endotelio del capilar.*

En algunos sitios a lo largo de las microvellosidades, el sincitiotrofoblasto forma aglomeraciones que sobresalen hacia el interior del espacio intervelloso, los **nódulos sincitiales**, que se desprenden y son arrastrados por la circulación materna (véase la Fig. 22-68). Son detenidos en los pequeños vasos pulmonares maternos y, en condiciones normales, desaparecen por digestión enzimática sin causar síntomas.

Durante la mayor parte del embarazo, pero sobre todo hacia el final, se forma **fibrinoide**

booksmedicos.org

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

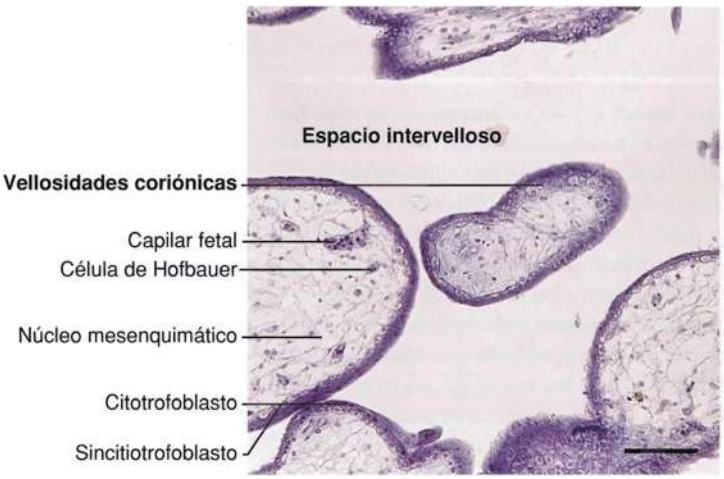


Fig. 22-67. Imagen con microscopio óptico de las **vellosidades coriónicas de una placenta humana temprana**. Nótense las dos capas de trofoblasto. Corte teñido con azán. ×110. Barra: 100 µm.

sobre las superficies de las vellosidades. El fibrinoide tiene aspecto eosinófilo homogéneo (véase la Fig. 22-68) y se compone de fibrina y otras sustancias.

Circulación placentaria

La *sangre fetal* desoxigenada pasa por las arterias umbilicales hacia la placenta y, por medio de los vasos coriónicos, llega hasta los capilares de las vellosidades (Fig. 22-69). Desde aquí la sangre fetal reoxigenada drena por las venas coriónicas, que se unen para formar la vena umbilical, y abandona la placenta por el cordón umbilical (Fig. 22-70).

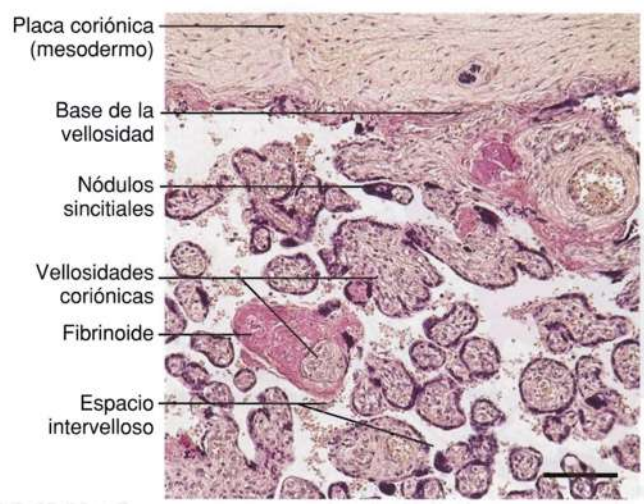


Fig. 22-68. Imagen con microscopio óptico de una **placenta madura cerca de la placa coriónica**, que muestra numerosas vellosidades coriónicas cortadas a través. Corte teñido con hematoxilina-eosina. ×110. Barra: 100 µm.

El espacio intervelloso recibe *sangre materna* de unas 100 arterias en espiral que atraviesan la placa de la decidua. La presión sanguínea en las arterias en espiral es mucho más elevada que la del espacio intervelloso, y las arterias en espiral son pulsantes. En consecuencia, la sangre es eyectada con fuerza hacia el interior del espacio intervelloso como una fuente y llega hasta la placa coriónica. La sangre atraviesa el espacio intervelloso y baña las numerosas ramificaciones de las vellosidades coriónicas. Por último, llega a la placa de la decidua, donde drena por las venas endometriales y pasa después a la circulación materna.

El espacio intervelloso de la placenta madura contiene unos 150 mL de sangre que se recambian 3-4 veces por minuto.

Funciones de la placenta

La placenta *cumple tres funciones principales: metabolismo, intercambio de sustancias y producción de hormonas.*

Metabolismo placentario

La placenta sintetiza colesterol, ácidos grasos y glucógeno, sobre todo en las etapas tempranas del embarazo, y se cree que estas sustancias son importantes para la nutrición del embrión y el feto.

Intercambio de sustancias entre la madre y el feto

El intercambio de sustancias a través de la barrera placentaria tiene lugar casi con exclusividad por los mismos mecanismos de la absorción que existen en el intestino delgado, es decir, difusión simple, difusión facilitada, transporte activo y endocitosis.

Gases. El intercambio de gases, sobre todo oxígeno y dióxido de carbono, tiene lugar por difusión simple. La interrupción del suministro de oxígeno, incluso por períodos de tan sólo unos minutos, puede ser letal para el feto.

Electrolitos y sustancias nutritivas. El agua se intercambia en forma libre y rápida a través de la barrera placentaria. Los electrolitos, por ejemplo Na^+, K^+ y Ca^{++}, requieren transporte activo por bombas impulsadas por ATP. Las vitaminas hidrosolubles atraviesan la barrera placentaria con más rapidez que las liposolubles. La glucosa se intercambia rápidamente por difusión facilitada. Los ácidos grasos libres pasan a la sangre fetal y se esterifican a triacilgliceroles en el feto. Con escasas excepciones, la barrera placentaria no es atravesada por proteínas ni péptidos, pero sí por

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

Eritroblastosis fetal

La capacidad de los eritrocitos fetales para atravesar las brechas microscópicas de la barrera placentaria y llegar a la circulación materna tiene gran importancia clínica. *Si el feto es Rh (rhesus) positivo y la madre Rh negativa, los antígenos eritrocitarios fetales pueden inducir la producción de anticuerpos en la madre.* Los anticuerpos maternos (contra los antígenos eritrocitarios fetales) vuelven a la circulación fetal a través de la barrera placentaria y causan la destrucción (por hemólisis) de los eritrocitos del feto. Esta forma de incompatibilidad Rh con destrucción de los eritrocitos fetales se denomina *eritroblastosis fetal* o enfermedad hemolítica del recién nacido y puede causar su muerte si no es tratada (p. ej., por transfusión intrauterina o al adelantar la fecha de parto). Por lo general, el problema es menor en el primer embarazo, pero hay peligro para el feto en un segundo embarazo con un feto Rh positivo en una madre Rh negativa.

los aminoácidos, algunos por transporte activo, con lo que se cubren las necesidades fetales para la síntesis de proteínas.

Hormonas. Las hormonas esteroides no conjugadas pasan en forma casi libre, mientras que el transporte de la triyodotironina y la tiroxina es lento. Las hormonas peptídicas y proteicas no atraviesan la barrera placentaria.

Anticuerpos. Los anticuerpos maternos atraviesan la barrera placentaria (como excepción del resto de las sustancias proteicas), dado que son captados por el sincitiotrofoblasto por endocitosis mediada por receptores y luego transferidos a los capilares fetales. Esta transferencia se observa sobre todo en los anticuerpos pertenecientes al subgrupo IgG (7S) de inmunoglobulinas, por lo que el feto adquiere inmunidad pasiva contra sarampión y viruela, pero no (muy importante) contra tos ferina y varicela.

También la **transferrina**, la proteína transportadora de hierro en el plasma, y ciertas lipoproteínas son captadas por endocitosis mediada por receptor, lo cual también es válido para el colesterol.

Productos de desecho. Como se mencionó antes, el dióxido de carbono atraviesa libremente la barrera placentaria. La bilirrubina conjugada (glucurónido de bilirrubina) la atraviesa con dificultad, mientras que la bilirrubina libre liposoluble pasa fácilmente. La urea atraviesa la barrera placentaria por difusión simple.

Medicamentos. Es importante recordar que la mayor parte de los medicamentos y sus productos metabólicos pasan (lamentablemente) atraviesan sin problemas la barrera placentaria, lo cual puede causar importantes malformaciones congénitas, como en el caso del alcance catastrófico de la talidomida (inductor del sueño usado

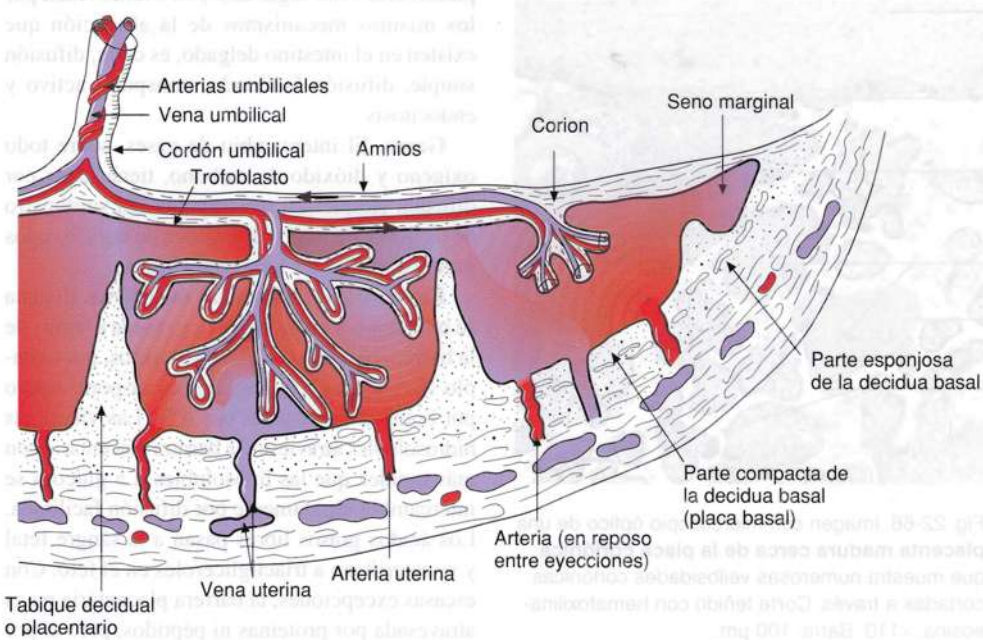


Fig. 22-69. Dibujo esquemático que muestra las **circulaciones fetal y materna en la placenta humana**. (Según Arey).

© COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

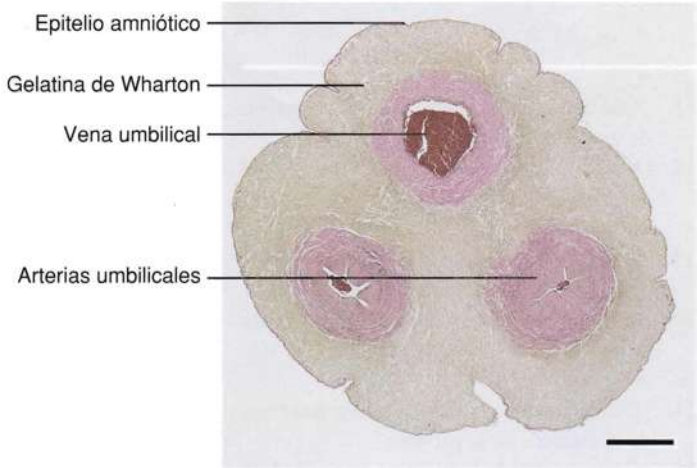


Fig. 22-70. Imagen con microscopio óptico de un **corte transversal de un cordón umbilical totalmente desarrollado**. Corte teñido con hematoxilina-eosina. ×9. Barra: 1mm.

contra las náuseas del embarazo en la década de 1960). También es importante tener en cuenta que la mayoría de los medicamentos utilizados para actuar sobre el trabajo de parto pasan con facilidad al feto y pueden causar disminución de la actividad respiratoria en el recién nacido, lo cual obviamente depende del momento de la administración y la dosis.

Producción de hormonas por la placenta

Hasta el momento, se conocen con certeza por lo menos *cuatro hormonas* producidas y secretadas por la placenta. En todos los casos, mediante métodos inmunohistoquímicos se demostró que el *sitio de producción es el sincitiotrofoblasto*. La progesterona también puede ser sintetizada por el citotrofoblasto.

La **gonadotrofina coriónica humana (hCG)**, en estado purificado, tiene una actividad biológica indistinguible de la acción de la hormona luteinizante hipofisaria (LH). Ambas son glucoproteínas. En el plasma se detectan concentraciones de hCG ya 9 días después de la ovulación, que aumentan con rapidez hasta alcanzar un máximo en el primer trimestre del embarazo y luego descienden. La mayoría de las pruebas de embarazo comunes tienen su fundamento en la determinación de hCG en la orina. El mantenimiento del cuerpo lúteo durante el embarazo depende de la hCG.

La **somatomamotrofina coriónica humana (hCS)**, antes denominada *lactógeno placentario humano, hPL*, también es producida por el sincitiotrofoblasto. Tiene efecto lactógeno y estimulante sobre el crecimiento, dado que está muy relacionada con la hormona de crecimiento humana. Sólo aparece en escasa cantidad en la sangre fetal, pero es abundante en la sangre materna, donde tiene acción lactogénica y favorece ciertas modificaciones del metabolismo orientadas a la nutrición del feto, por ejemplo, por inhibición de la insulina en el organismo materno. De este modo, aumenta la concentración de glucosa en la sangre después de una comida y permanece así por más tiempo; a esto se debe que a menudo una diabetes latente en la madre se manifieste durante el embarazo.

La **progesterona** es producida por la placenta y es necesaria para mantener el embarazo. Hacia fines del cuarto mes, se sintetiza en cantidades suficientes para ejercer tal efecto, momento en el cual disminuyen las funciones del cuerpo lúteo de la gestación.

Los **estrógenos** son producidos en cantidad creciente durante el embarazo y alcanzan un nivel máximo poco antes del parto. Justo antes de éste, se observa una brusca caída de la producción de estrógeno placentario. Como se mencionó en el Capítulo 21 (véase la pág. 585), la producción de estrógenos placentarios depende de la síntesis de precursores en la zona fetal de las suprarrenales del feto. Una disminución de la eliminación de esteroides por la orina materna es un fuerte indicio de sufrimiento fetal o, incluso, de muerte del feto.

Los estrógenos son muy importantes para la implantación y las modificaciones de la mama durante el embarazo (véase el Capítulo 23). Además, el brusco descenso de la concentración plasmática de estrógenos justo después del parto induce un fuerte aumento de la secreción de prolactina por la hipófisis, con el consecuente comienzo de la secreción de leche (véase el Capítulo 23).

Pasaje de microorganismos infecciosos a través de la barrera placentaria

Muchos virus, por ejemplo de rubéola, coxsackie, varicela, viruela, sarampión y poliomielitis, atraviesan con facilidad la barrera placentaria, lo cual puede causar la infección fetal y, en el caso de la rubéola, destrucción celular y malformaciones congénitas. También el HIV (el virus causante del sida) es capaz de atravesar la barrera placentaria y llegar al feto.

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org

Cuestionario sobre sistema genital

1. Describa el aspecto de un folículo primordial, observado con el microscopio óptico.
2. ¿Cómo se denominan las células que rodean el oocito en un folículo primario?
3. ¿Cuál es la función de la teca interna en un folículo secundario?
4. ¿Qué tamaño tiene un folículo de de Graaf maduro?
5. ¿Cómo se origina el primer cuerpo polar?
6. ¿Cuál es el número cromosómico de un oocito secundario?
7. Describa la formación del cuerpo lúteo.
8. ¿Qué tipos celulares se encuentran en el epitelio de las trompas uterinas?
9. Describa el aspecto del endometrio en la fase proliferativa, observado con microscopio óptico.
10. Intente describir la irrigación arterial del endometrio a partir de las arterias arcuatas.
11. ¿Cuáles son las características histológicas del cuello uterino?
12. Nombre algunas de las funciones adjudicadas a las células de Sertoli.
13. ¿Cuál es la importancia de la barrera hematotesticular?
14. Describa el aspecto de un espermatozoide humano, observado con microscopio óptico.
15. ¿Cuál se considera la duración de la espermatogénesis en el hombre?
16. ¿Cuál es la función de las células de Leydig?
17. ¿Qué tipos celulares aparecen en el epitelio de un conductillo eferente?
18. Describa el aspecto de un corte transversal del conducto del epidídimo, observado con microscopio óptico.
19. ¿Cómo se transportan los espermatozoides a través del conducto deferente?
20. Describa el aspecto de la mucosa de las vesículas seminales, observada con microscopio óptico.
21. ¿Cuáles son las características estructurales de la estroma de la próstata?
22. ¿Cómo se divide la próstata en zonas histológicas y cuál es la importancia de esta división?
23. ¿Qué recubre la superficie luminal de una caverna de un cuerpo cavernoso del pene?
24. ¿Cuál es la causa de que en condiciones normales ingrese un solo espermatozoide en el oocito?
25. ¿Cuál es la característica de la segmentación?
26. ¿Cuál es la principal diferencia entre las vellosidades coriónicas primarias, secundarias y terciarias?
27. ¿En qué momento del embarazo desaparece la capa de citotrofoblasto?
28. ¿Qué capas tiene la barrera placentaria después de la vigésima semana de vida fetal?
29. ¿Cómo se denomina el espacio placentario en el que circula la sangre materna?
30. ¿Pueden los anticuerpos atravesar la barrera placentaria?

BOOK'S COPICENTRO USAC / 2016

booksmedicos.org